

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmaceutické technologie

Studium faktorů ovlivňujících dávkování  
komerčních očních kapek

**Study of factors influencing dose of  
commercial eye drops**

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Hradec Králové 2012

Mgr.Kateřina Solanská

Prohlášení:

*„Prohlašuji, že tato rigorózní práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“*

V Hradci Králové dne

Kateřina Solanská

#### Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní docentce Zdeňce Šklubalové za její odborné vedení, ochotu a také trpělivost, kterou mi věnovala. Také chci poděkovat své rodině, kamarádkám Martině a Gábině za podporu při studiu a psaní této rigorózní práce.

# OBSAH

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	6
3	Zadání .....	7
4	Úvod .....	8
5	Teoretická část .....	9
5.1	Složení očních kapek.....	9
5.1.1	Protimikrobní látky .....	9
5.1.2	Izotonizační přísady .....	10
5.1.3	Tlumivé roztoky.....	10
5.1.4	Viskozifianty .....	10
5.1.5	Antioxidanty .....	11
5.2	Absorpce léčiv po oční aplikaci .....	11
5.2.1	Rohovka .....	12
5.2.2	Spojivka .....	12
5.2.3	Systém slzní drenáže.....	12
5.3	Faktory ovlivňující velikost kapky.....	13
5.3.1	Kapací lahvičky a kapátka .....	14
5.3.2	Fyzikálně – chemické vlastnosti roztoku.....	15
5.3.2.1	Povrchové napětí .....	15
5.3.2.2	Teplota .....	16
5.3.2.3	Viskozita.....	16
5.3.2.4	Dispenzační úhel .....	16
5.4	Použité přípravky .....	18
5.4.1	Atropin-POS 0,5% .....	18
5.4.2	Emadine .....	18
5.4.3	Naaxia .....	18
5.4.4	Pilopos 2% .....	19

5.4.5	Pilocarpin .....	19
6	Experimentální část .....	20
6.1	Použité přístroje .....	20
6.2	Použité suroviny .....	20
6.3	Použité metody .....	20
6.3.1	Měření hustoty .....	20
6.3.2	Měření osmolality .....	21
6.3.3	Měření viskozity .....	22
6.3.4	Měření povrchového napětí .....	23
6.3.5	Měření hmotnosti kapek .....	23
6.3.6	Zpracování výsledků .....	26
7	Výsledky .....	27
8	Diskuze .....	46
8.1	Vliv formulačních faktorů .....	46
8.1.1	Charakteristiky kapátka .....	46
8.1.2	Vliv povrchového napětí .....	47
8.1.3	Vliv viskozity .....	48
8.1.4	Vliv ostatních fyzikálně-chemických vlastností .....	49
8.2	Vliv dispenzačních faktorů .....	50
8.2.1	Vliv úhlu kapání .....	50
8.2.2	Hodnocení dispenzačního systému .....	51
9	Závěry .....	54
10	Literatura .....	55

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Kandidát **Mgr.Solanská Kateřina**

Konzultant **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Název rigorózní práce **Studium faktorů ovlivňujících dávkování komerčních očních kapek**

V rigorózní práci bylo použito pět komerčně vyráběných očních přípravků, které se od sebe navzájem lišily dispenzačním systémem a tvarem kapátek. Byl studován vliv povrchového napětí, viskozity, osmolality, hustoty a úhlu kapání na hmotnost kapek produkovaných originálním dispenzačním systémem tvořeným kapátkem a lahvičkou. Pro hodnocení vlivu vlastností roztoků bylo zvoleno jednotné kapátko a jednotná kapací lahvička. Hmotnosti očních kapek byly porovnány s hmotností kapek vody a modelových roztoků 0,01% a 0,02% benzalkonium chloridu. Mezi povrchovým napětím roztoku a hmotností kapky byla zjištěna přímá úměra. Při snížení dispenzačního úhlu z 90° na 45° se hmotnost kapek významně zmenšila. Pokud ale došlo ke smáčení kapátka, zvýšil se efektivní obvod odkapávací části a vytvořila se kapka o větší hmotnosti. Tento jev zvyšuje variabilitu dávkování očních kapek, což může ovlivnit množství aplikovaného léčiva. Ze sledovaných kapacích systémů měl kapací systém očních kapek Atropin-POS 0,5% nejnížší poruchovost.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of                      Pharmaceutical technology

Candidate                            **Mgr.Solanská Kateřina**

Consultant                         **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Title of Thesis                      **Study of factors influencing dose of commercial eye drops**

Five commercially produced ophthalmic preparations which differed in a dispensing system and a shape of the dropper tip were used in the thesis. The influence of the surface tension, viscosity, osmolality, density, and dispensing angle on the weight of the drops produced by original dispensing system, consisting of dropper tip and dropper bottle, was examined.-To evaluate the influence properties of solutions, an uniform dropper tip and uniform dropper bottle were used. The weight of the eye drops were compared with the drop weight of water and the model solutions 0.01% and 0.02% benzalkonium chloride. Direct correlation proportion was found out between the surface tension and the weight of the drops. When the dispensing angle decreased from 90° to 45°the weight of the drops significantly decreased too. When the dropper tip was wetted the effective circuit of the dropper tip produced larger drops increasing variability of drop weight together with the amount of applied drugs. Out of dropper systems tested, we can conclude that the lowest failures were observed with the dispensing system for Atropin-POS 0,5%.

### 3 Zadání

V teoretické části rigorózní práce bude pozornost věnována formulačním aspektům očních kapek a faktorům, které ovlivňují jejich dávkování. V experimentální části je cílem studium vlivu fyzikálně-chemických vlastností vybraných přípravků a úhlu kapání na hmotnost komerčních očních kapek Atropin-POS 0,5%, Emadine 0,05%, Naaxia, Pilocarpin a Pilopos 2%.

Bude sledován vliv hustoty, viskozity, osmolality a povrchového napětí na hmotnost kapek. Rovněž bude sledován vliv dispenzačního úhlu 90° a 45° a vliv průměru kapiláry na hmotnost kapek.

Dílčím úkolem je porovnat zjištěné hmotnosti s údaji výrobce a zhodnotit kapací schopnosti vybraných dispenzačních systémů.



## 4 Úvod

Jedním z nejdůležitějších smyslů člověka je zrak. Lidské oko je vysoce složitým a citlivým orgánem, který nám umožňuje vnímat obrazy okolního světa. Zároveň může ale lehce dojít k jeho poranění nebo onemocnění. K léčbě oka se používají různé formy očních přípravků. Nejčastěji to jsou vodné roztoky, dále se také využívají polotuhé nebo tuhé přípravky, které se aplikují přímo na oční bulvu nebo do spojivkového vaku.

Nejběžnější a nejdostupnější formou jak u očních lékařů, tak u pacientů zůstávají oční kapky. Oční kapky mohou obsahovat léčivé látky z různých indikačních skupin například antihistaminika, antibakteriální látky, antivirotika, antimykotika nebo betablokátory, které se používají při léčbě vysokého nitroočního tlaku a také při léčbě glaukomu. V dnešní době také stoupá spotřeba očních kapek, které nahrazují nedostatečnou fyziologickou tvorbu slz a tím stabilizují slzný film.

Problémem při aplikaci očních kapek zůstává prostup léčiva do oka přes oční bariéry, především přes prekorneální slzný film a rohovku. Proto je důležité dávkovat oční kapky s vhodnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, aby byla zajištěna vyšší biodostupnost léčiva. Významná je také technika aplikace očních kapek. Z hlediska dostupnosti léčivých přípravků do oka, je lepší aplikovat menší kapky, které zajistí vyšší terapeutický efekt a menší riziko systémových vedlejších účinků.

## 5 Teoretická část

### 5.1 Složení očních kapek

Oční kapky jsou nejčastěji vodné nebo olejové roztoky, které mohou obsahovat jednu nebo více účinných látek. Dále v nich může být použita řada pomocných látek jako protimikrobní látky, viskozifikanty, pufry, antioxidanty, látky upravující osmotický tlak a povrchově aktivní látky. Z rozpouštědel se nejčastěji používá voda pro injekce nebo olej na injekci.

#### 5.1.1 Protimikrobní látky

Kontaminace očních kapek mikroorganismy může mít za následek až ztrátu zraku, a proto se na mikrobiální čistotu očních kapek kladou vysoké nároky. Hlavními požadavky jsou především vysoká antimikrobiální aktivita, tepelná stabilita a komptabilita s dalšími sloučeninami v roztoku. Z očních patogenů, které mohou kontaminovat oční přípravky, můžeme zařadit především tyto čtyři hlavní skupiny *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Aspergillus niger*.<sup>1</sup> Z kontaminovaných očních přípravků byly častěji izolovány gramnegativní bakterie než grampozitivní.<sup>2</sup> Nejčastěji dochází ke kontaminaci bakterií *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>3</sup> Tato gramnegativní bakterie produkuje destruktivní enzymy a endotoxin, který rozrušuje rohovku, odbourává rohovkový kolagen a způsobuje těžké ulcerace. Tato bakterie je relativně odolná k účinku antibiotik. Protimikrobní látky mohou být rozděleny podle chemické struktury do několika skupin. Nejčastěji se používají kvartérní amoniové sloučeniny jako benzalkonium chlorid, cetrimid, benzethonium-chlorid, karbethopendecinium-bromid.<sup>4</sup>

Benzalkonium chlorid je směs alkylbenzyltrimethylamoniových chloridů s různými délkami alkylových řetězců, přičemž jsou vhodnější sloučeniny s délkou řetězce C12 než jejich vyšší homology.<sup>1</sup> Tato protimikrobní látka působí proti gramnegativním a také proti grampozitivním bakteriím. Její účinek se dá ještě zvýšit pomocí edetanu disodného (EDTA). Povrchově aktivní struktura benzalkonium chloridu je zodpovědná za jeho velmi rychlé a dlouhodobé začlenění do buněčných membrán lipidů. Tato molekula je dostupná v očních tkáních až 48 hodin po jeho podání.<sup>5</sup> Při dlouhodobém používání byl prokázán toxický vliv benzalkonium chloridu na buňky

epitelu rohovky a spojivky. Pokud dojde ke vzniku inkompatibilit s dalšími látkami, mohou se využít i jiné protimikrobní látky především chlorhexidin, chlorbutanol a organické sloučeniny rtuti jako thiomersal nebo fenylrtuťnaté soli.<sup>4</sup>

### **5.1.2 Izotonizační přísady**

K úpravě osmotického tlaku očních přípravků se používají izotonizační přísady. Hlavním cílem je dosáhnout izotonicity očních přípravků a odstranit tak případnou bolestivost, která by mohla vzniknout při aplikaci hypoosmotického roztoku. Z izotonizačních přísad se nejčastěji používají chlorid sodný, dusičnan draselný nebo manitol.<sup>4</sup>

### **5.1.3 Tlumivé roztoky**

Průměrné pH slzní tekutiny se pohybuje v rozmezí 7,3 - 7,7.<sup>6</sup> Správná volba hodnoty pH je důležitá pro zachování terapeutické účinnosti přípravků a to především z hlediska stálosti a rozpustnosti léčiv. Pokud se aplikují oční kapky, které mají kyselé pH, může dojít k vyvolání silné bolesti. Tlumivé roztoky se používají, pokud je hodnota pH mimo rozmezí 7 - 9. Důležité také je, aby se úprava pH očních kapek zkoordinovala s úpravou osmotického tlaku. Nejčastěji se tedy používají izotonické pufrы fosforečnanové, octanové a boritanové, které jsou euacidní.<sup>4</sup>

### **5.1.4 Viskozifikanty**

Viskozifikanty prodlužují kontaktní čas léčivé látky s rohovkou, zvyšují její biodostupnost a tím zlepšují její vlastní terapeutický efekt. Viskozita očních přípravků se přidavkem viskozifikantů upravuje na hodnoty v rozmezí 15 – 25 mPa.s.<sup>7</sup> Ke zvýšení viskozity očních kapek se používají především polymery přírodního, polysyntetického a syntetického původu. Z polysyntetických derivátů celulosy se hlavně používá methylcelulosa, hypromelosa, hyetelosa a sodná sůl karmelosy. Tyto látky se vyznačují dobrou kompatibilitou s mnoha aplikovanými léčivy. Zároveň je významná jejich nedráždivost a velmi dobrá tolerance. Sodná sůl karmelosy má také nejvyšší mukoadhezivitu.<sup>8</sup>

Z polymerů syntetického původu se nejčastěji vyskytuje polyvinylalkohol (PVA) a povidon (PVP).

Další velice často používanými viskozifianty jsou bioadhezivní polymery. Nejdůležitějšími zástupci jsou kyselina hyaluronová. Tato kyselina, respektive její sodná sůl, má vysokou molekulovou hmotnost, vyskytuje se ve všech tekutinách a tkáních lidského těla. I když má nízkou viskozitu, používá se velmi často při očních operacích k ochraně endotelu rohovky a duhovky. Dále zde můžeme zařadit deriváty kyseliny polyakrylové a polykarbophil.<sup>4</sup>

### **5.1.5 Antioxidanty**

Antioxidanty jsou látky, které chrání léčivou látku před eventuální oxidací a vznikem degradačních produktů, které jsou nežádoucí. Látky, které se používají v očních přípravcích, jsou především siřičitan a disiřičitan sodný. Při jejich použití se ale mohou vyskytnout možné obtíže v podobě alergických reakcí. Dále se mohou použít také chelatační látky a to především edetan disodný.<sup>4</sup>

## **5.2 Absorpce léčiv po oční aplikaci**

Oko je velice dobře dostupný orgán pro aplikaci očních přípravků, ale jejich biologická dostupnost je značně omezena některými ochrannými mechanismy oka, které zajišťují jeho správnou funkci. Jedná se především o mrkání, slzení a systém slzní drenáže. Právě tyto ochranné mechanismy oka znesnadňují absorpci léčivých látek z očních kapek.<sup>9</sup>

Po aplikaci přípravku na oční bulvu dochází většinou k reflexnímu mrknutí, které odstraní část přebytečného roztoku přes okraj víčka a zvýší se také slzení, kterým se chce oko zbavit dráždivé látky. Léčivá látka je následovně transportována k rohovce, kde musí překonat bariéru rohovky a také prekorneální slzný film.<sup>10</sup> Z jedné aplikované dávky oční kapky, zůstane v oku asi jen polovina množství a při zvýšeném slzení i méně. Po dvou hodinách zůstává v oku pouze asi desetina původního množství léčivé látky.<sup>4</sup> Přebytečná tekutina je poté odváděna nasolakrymální cestou do nosohltanu a posléze až do gastrointestinálního traktu. Z toho je možno usoudit, že zde existuje vyšší riziko nežádoucích účinků a interakcí s ostatními léčivy, které pacient užívá. Vážné nežádoucí účinky byly popsány např. u timololu.<sup>11</sup> Přes rohovku nejlépe procházejí léčiva, která mají lipofilní charakter.<sup>12</sup>

### 5.2.1 Rohovka

Rohovka je nejdůležitější složkou optického systému oka a podílí se na kvalitním vidění. Rohovka je zvlhčována slzným filmem a skládá se z pěti základních vrstev, které tvoří epitel, Bowmanova membrána, stroma rohovky, Descementovy membrány a endotel. Její tloušťka dosahuje v centrální části průměrně 0,75 - 0,9 mm a směrem k okrajům se ztlušťuje až na hodnotu 1,1 mm.<sup>13</sup> Epitel rohovky má velice dobrou a rychlou regenerační schopnost. Jeho povrch je kryt slzným filmem, jenž rohovku chrání před dehydratací, podílí se na jejím zásobení kyslíkem a také představuje hlavní bariéru pro absorpci léčiv. Stroma je tvořeno svazky kolagenních vláken a obsahuje v průměru 80% vody. Pokud dojde ke zvýšení obsahu vody, projeví se to edémem.

### 5.2.2 Spojivka

Spojivka je tenká průhledná membrána, která lemuje vnitřní okraj víček a kryje přední část skléry. Spojivka a oční koule tvoří povrch o velikosti 18 cm<sup>2</sup>, 17x větší než je povrch rohovky.<sup>14</sup> Její funkce je především ochranná a sekreční. Spojivka se skládá z povrchového epitelu, ve kterém se nachází velké množství pohárkových buněk. Tyto buňky slouží k produkci hlenu, jenž je součástí slzného filmu. Stroma je od epitelu odděleno bazální membránou. Tato membrána obsahuje četné lymfatické a krevní cévy. S rostoucí molekulovou hmotností látek se snižuje jejich pasivní difúze přes rohovku a spojivku. Peptidy a proteiny mohou být aktivně transcytovány spojivkovými buňkami pinocytózou a receptorem zprostředkovanou endocytózou.<sup>14</sup> To platí především u malých dipeptidů a tripeptidů.<sup>4</sup>

### 5.2.3 Systém slzní drenáže

Povrch oka je rovnoměrně svlažován slzami, které jsou produkovány slznými, hlenovými a tukovými žlázkami. U člověka se slzy tvoří v průměru 1,2 μl/min.<sup>14</sup> Slzy mají lehce alkalické pH v rozmezí hodnot 7,3 - 7,7 a z 99% jsou tvořeny vodou. Dále obsahují minerální soli, bílkoviny rozpustné ve vodě- albuminy a globuliny, tuky, hlen, enzym lysozym s baktericidním účinkem, betalysin minerální soli a oloupané epitelie.<sup>6</sup>

Mrkáním se slzy rovnoměrně rozprostírají na povrchu rohovky a spojivky a vytváří velice tenkou vrstvu slzného filmu. Slzný film se skládá z lipidové, vodné a mukózní vrstvy. Lipidová vrstva obsahuje především mastné kyseliny, cholesterol, triglyceridy a sterolové estery. Hlavní funkcí této vrstvy je zvyšování povrchového napětí slzného filmu, čímž dojde ke zpomalení jeho rychlého odpařování. Vodná vrstva obsahuje minerály, enzymy a elektrolyty. Tato vrstva zajišťuje odvod odumřelých buněk a bakterií a podílí se na zvlhčování očního povrchu. Poslední mukózní vrstva je tvořena glykoproteiny. Díky mucinu dochází ke změně hydrofobních vlastností slzného filmu na hydrofilní a zároveň umožňuje spojení slz a epitelu rohovky.

Slzy jsou po povrchu oka rozťrány mrknutím, poté jsou odváděny slznými body do dvou slzných kanálků, které se většinou před vyústěním do slzného vaku spojí. Slzní vak je přibližně 12 - 15 mm dlouhý a jeho vnitřní průměr se pohybuje kolem 4 mm.<sup>14</sup> Slzní vak má kapacitu přibližně 20 - 30 ml. Pokud dojde k aplikaci vyšších objemů kapek nebo látek, které mohou oko podráždit, zvýší se rychlost slzní drenáže. Slzy jsou pak dále odváděny nosním slzovodem do nosní dutiny. Tento nasolakrymální kanálek je 12 - 17 mm dlouhý s průměrem okolo 2 - 3 mm.<sup>14</sup> Látky se dále dostávají z nosní dutiny do hltanu a jícnu. Čím větší kapka je aplikována, tím rychleji dochází k odvodu přebytku do systémové cirkulace a tím pádem může dojít ke vzniku nežádoucích účinků.<sup>10</sup>

### **5.3 Faktory ovlivňující velikost kapky**

Objem kapky aplikované do oka je významným faktorem, který výrazně ovlivňuje terapeutický efekt léčivé látky ale i možný výskyt systémových nežádoucích účinků. Průměrná velikost kapky u běžně dostupných očních přípravků se pohybuje v průměru 25 - 56  $\mu$ l.<sup>14</sup> Z hlediska lepší dostupnosti a farmakologického účinku je ale vhodnější aplikace kapek o menších objemech 5 - 15  $\mu$ l. Bylo prokázáno, že při vzrůstajícím objemu kapky nedochází ke zvýšení koncentrace účinné látky. Aplikace 50  $\mu$ l oční kapky s obsahem pilokarpinu, měla stejný miotický efekt jako aplikace kapky o objemu 20  $\mu$ l.<sup>15</sup> Po podání kapek s velkým objemem může také rychleji dojít k přechodu účinné látky do nosní dutiny a tím tak zvýšit riziko vzniku systémové toxicity. Z tohoto důvodu je výhodná aplikace kapek o malých objemech, čímž se

zlepší terapeutický efekt léčivé látky a její biodostupnost. Výsledná velikost kapky je ovlivněna charakteristikou a vlastností kapacích lahviček a kapátka, fyzikálně chemickými vlastnostmi roztoků a v neposlední řadě také způsobem manipulace s kapací lahvičkou.<sup>14</sup>

### 5.3.1 Kapací lahvičky a kapátka

Oční kapky jsou adjustovány v jednodávkových nebo ve vícedávkových obalech. Tyto obaly jsou vyrobeny ze skleněných nebo plastových materiálů. Použití skla je velice výhodné, i když v dnešní době je tento materiál vytlačován plasty. Sklo je chemicky inertní materiál chránící roztok proti průniku vzduchu či vlhkosti s velmi dobrou průsvitností. Nevýhodou může být vyšší hmotnost, křehkost a také cena.

Naproti tomu plastové lahvičky jsou lehčí, odolnější proti nárazům a jiným mechanickým vlivům. Plast je také levnější a nabízí více variant tvaru výsledné lahvičky. Nevýhodou je vysoká propustnost pro plyny. Materiály, které se používají k výrobě plastových lahviček, jsou polyetylen a polypropylen. Jako přísady se používají antioxidanty, stabilizátory, změkčovadla, maziva, barvicí látky a přísady pro zvýšení rázové houževnatosti. Polypropylen je více odolnější proti působení vyšších teplot a má také nižší tendenci absorbovat účinné a pomocné látky z roztoku. Tloušťka stěny a hustota materiálu určuje pružnost lahvičky a tím i snadnost nebo obtížnost stlačování. U plastových lahviček se tloušťka stěny pohybuje v rozmezí 0.7 - 1.19 mm u skleněných je tato hodnota vyšší a to 2,0 - 2,2 mm. Plastové lahvičky mají většinou kulaté nebo oválné dno a zpravidla jsou vyráběny v objemech 3 – 15 ml.<sup>16</sup>

Součástí kapací lahvičky je také vhodné kapátko, které může být vyrobeno z polypropylenu a polyetyleny případně z pryže. Kapátka se od sebe navzájem liší především různým designem zakončení, ve kterém se formuje vlastní kapka. Nejjednodušším kapátkem je úzká kapilára. Dále mohou mít kapátka špičatý tvar s plochými nebo ostrými hranami. Také kanálek, kterým proudí kapalina, může mít různý průměr, který se může od vnitřního otvoru až k vnějšímu zakončení rozšiřovat nebo zužovat.

Jak vyplývá z Tateho zákona,<sup>17</sup> hlavní vliv na velikost kapky vytvořenou daným typem kapátka má obvod odkapávacího otvoru, lépe řečeno vnější průměr odkapávacího otvoru:

$$M = 2\pi \cdot r \cdot \sigma \quad (1)$$

kde: M je hmotnost kapky,  $2\pi \cdot r$  je obvod odkapávacího otvoru,  $\sigma$  je povrchové napětí (mN/m)

Do Tateho zákona bylo v současnosti zahrnuto také gravitační zrychlení (g):

$$F = M \cdot g = 2\pi \cdot r \cdot \sigma \quad (2)$$

Odkapávací otvor kapátka nemusí být jen rovný, ale může být také vyhloubený. Tímto se získá navíc ještě další hodnota a to vnitřní průměr odkapávacího otvoru. Při konstantní velikosti vnitřního průměru odkapávacího otvoru roste lineárně velikost kapky se zvětšujícím se vnějším průměrem odkapávacího otvoru. Vlastnosti kapátka charakterizuje také Harkins–Brownův faktor. Jedná se o poměr skutečné hmotnosti odkápnuté kapky (m) a ideální (teoretické) hmotnosti (M) odvozené od charakteru kapátka. Harkins a Brown došli k závěru<sup>17</sup>, že hodnota Harkins–Brownova faktoru by měla být nižší nebo rovna 0,75.

$$F_{HB} = \frac{m}{M} \leq 0,75 \quad (3)$$

Z toho vyplývá, že Harkins – Brownův faktor může sloužit jako jedno z hledisek pro klasifikaci kapátek.<sup>17</sup>

### 5.3.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti roztoku

#### 5.3.2.1 Povrchové napětí

Povrchové napětí je jeden z hlavních faktorů, které ovlivňuje velikost kapky. Pokud se snižuje povrchové napětí roztoku, snižuje se také hmotnost výsledné kapky.<sup>7</sup> Molekuly těchto látek obsahují část hydrofilní a část hydrofobní. V roztoku migrují a koncentrují se na mezifázi, kde orientují svou polární část směrem k vodné fázi a část lipofilní směrem k fázi opačné polarity, což je vzduch. Mezi látky ovlivňující povrchové napětí můžeme zařadit například benzalkonium chlorid jako zástupce protimikrobních látek, dále z viskozifiantů hydroxypropylcelulosu a polysorbát 80, který může přechodně zvyšovat propustnost epitelu.<sup>16</sup> V mnoha studiích se také často



sleduje vliv přítomnosti benzalkonium chloridu v různých koncentracích na velikost kapky.

### **5.3.2.2 Teplota**

Teplota může ovlivňovat povrchové napětí, viskozitu ale i hustotu kapaliny. Některé oční kapky se musí uchovávat v chladu, což může ovlivnit pevnost plastových kapacích lahviček. Poté je při stisku kapací lahvičky nutné vyvinout mírně vyšší tlak.

### **5.3.2.3 Viskozita**

Bylo zjištěno, že viskozita roztoku pohybující se do 15 mPa·s neovlivňuje výrazně hmotnost kapky.<sup>18</sup> V roztocích s hodnotami viskozity pohybujících se v rozmezí 5 – 25 mPa·s, byl sledován vliv přítomnosti viskozifiantů. U roztoků, které byly dávkovány s použitím plastových kapacích lahviček, byla velikost kapek u newtonského i pseudoplastického reologického chování kapalin srovnatelná s roztokem bez viskozifiantu. Z toho plyne, že reologické chování nemá vliv na hmotnost kapky. Mění se molekulová hmotnost viskozifiantů z 95000 na 1150000 Daltonů neměla vliv na velikost kapky vytvořené u roztoku vykazující Newtonské chování.<sup>16</sup>

### **5.3.2.4 Dispenzační úhel**

Při aplikaci očních kapek má významný vliv také úhel naklonění kapací lahvičky. V ideálním případě, by mělo docházet k aplikaci kapky ve vertikální poloze, tudíž úhlu 90°. V praxi se toto ale často neděje a úhel naklonění kapací lahvičky se může pohybovat v širokém rozmezí a to 30°-90 °.

Aplikace očních kapek je problematičtější především pro starší pacienty, kteří často nevyvinou dostatečnou sílu při stisku kapací lahvičky, a následkem toho se do oka může dostat jiné množství očních kapek. Pro snadnější aplikaci mohou pacienti využít různé typy pomůcek, jako jsou nástavce, které zpřesňují vkapávání do oka. U kapátek, která mají zakončený obvod kruhovým výřezem, se po naklonění kapací lahvičky může tento obvod zmenšit a tím pádem se vytvoří kapka menší. V některých případech, však dojde po naklonění kapátka k jeho smáčení a vytvoří se kapka větší. Bylo pozorováno, že stékání roztoku po okraji kapátka s kruhovým výřezem se vyskytuje pouze při úhlu 45°, ale při úhlu 90° se neobjevovalo. Kapátka,

která jsou rovná, tedy bez výřezu, mohou být smáčena jak ve vertikální poloze, tak v úhlu  $45^\circ$ . Důsledkem je, že obvod, z kterého se kapka odděluje, není definován tak přesně. Při použití rovného kapátka byl zjištěn rozdíl v hmotnosti kapek při kapání v úhlu  $90^\circ$  a  $45^\circ$  pouze 2%.<sup>19</sup>

Při naklonění kapací lahvičky může také dojít ke zvětšení účinného průřezu na mezifázi kapalina/vzduch. Objemy kapaliny i vzduchu zůstávají stejné, ale při naklonění musí být vynaložena větší síla ke stlačení kapací lahvičky, jelikož musí dojít k vytvoření stejného tlaku uvnitř lahvičky, jako když je aplikace prováděna ve svislé poloze.

## **5.4 Použité přípravky**

### **5.4.1 Atropin-POS 0,5%**

Hlavní účinnou složkou přípravku je Atropini sulfas monohydricum 5 mg v 1ml, přičemž výrobce uvádí i počet kapek v 1ml, konkrétně 20 kapek v 1 ml. Atropin je přirozeným alkaloidem lilkovitých rostlin, působí jako parasymptolytikum a tudíž blokuje muskarinové receptory acetylcholinu. Po vkápnutí do spojivkového vaku začínají účinky atropinu asi za 10 minut. Mydriáza dosahuje maxima přibližně za 30 minut a plný účinek setrvává kolem dvou dnů. K normě se oko vrací teprve za týden, jen vzácně později.

Hlavní indikací kapek jsou záněty oční bělimy, rohovky, duhovky a řasnatého tělíska, dále se používají k uvolnění křečovitého zaostření a také při vyšetření světlolomnosti čočky. Kapky se dávkuje třikrát denně po jedné kapce do spojivkového vaku. Celková doba léčby závisí na indikaci a reakci pacienta.

Z pomocných látek je v kapkách zastoupen benzalkonium chlorid, který slouží jako protimikrobní přísada.

### **5.4.2 Emadine**

Hlavní účinnou složkou přípravku je emedastinum 0,05%. Emedastin je silný selektivní a lokálně účinný H<sub>1</sub> histaminový antagonist. Kapky se používají k léčbě sezónního alergického zánětu spojivek očí.

Nejčastěji se do postiženého oka kape jedna kapka dvakrát denně. Kvůli nedostatečným zkušenostem se přípravek nedoporučuje používat u pacientů starších 65 let a také u pacientů s poruchami ledvin a jater.

Protimikrobní přísada je zastoupena benzalkonium chloridem 0,1 mg/ml. Dále je přítomna hypromelosa, která v kombinaci s vlastními slzami zvlhčuje rohovku.

### **5.4.3 Naaxia**

Léčivými složkami přípravku jsou Natrii spaglumas 26 mg a Natrii isospaglumas 12 mg. Výrobce uvádí také počet kapek v 1 ml roztoku, konkrétně 33 kapek v 1 ml. Oční kapky Naaxia se používají k léčbě akutních i chronických zánětů spojivek a při zánětech rohovky a spojivky. Antialergické působení kapek je založeno na

inhibici a degranulaci mastocytů s následným uvolňováním histaminu, inhibici sekrece leukotrienů a inhibici aktivace komplementu.

Dávkování kapek se doporučuje zahájit již několik dní před očekávaným nástupem symptomů a je důležité v něm pokračovat i určitou dobu po vymizení příznaků.

Obvyklá dávka je jedna kapka 4krát denně do spojivkového vaku.

Protimikrobní přísada kapek je zastoupena benzalkonium chloridem.

#### **5.4.4 Pilopos 2%**

Hlavní účinnou složkou kapek je pilocarpin nitrát 20 mg. Výrobce uvádí počet kapek v 1 ml roztoku, přesně 20 kapek v 1 ml. Pilocarpin je hlavní alkaloid, který se získává z listů rostliny *Pilocarpus pennatifolius*. Pilocarpin patří do skupiny parasymptomimetik přímo aktivujících cholinergní muskarinové receptory. Po aplikaci kapek do spojivkového vaku vyvolá pilocarpin zaostření oční čočky do blízka, uvolní odtok komorové vody, čímž významně sníží zvýšený nitrooční tlak. Kapky se používají k léčbě chronického glaukomu se širokým úhlem, chronického glaukomu s úzkým úhlem, při akutním záchvatu glaukomu a také po operacích oka. Dávkování přípravku je obvykle 2krát až 4krát jedna kapka do spojivkového vaku. Z pomocných látek je zastoupen bezalkonium chlorid jako protimikrobní přísada, dále polyvinylalkohol, který slouží jako látka pro zvýšení viskozity kapek.

#### **5.4.5 Pilocarpin**

Hlavní účinnou látkou kapek je Pilocarpin hydrochloridum 20 mg v 1 ml kapek. Přičemž výrobce uvádí také počet kapek v 1 ml. Konkrétně 25 kapek v ml. Pilocarpin působí jako přímé parasymptomimetikum. Přípravek se používá k léčbě chronického glaukomu se širokým úhlem, chronického glaukomu s úzkým úhlem, při akutním záchvatu glaukomu a také po operacích oka. Maximální miózy je dosaženo za 10 - 30 minut po aplikaci a účinek přetrvá přibližně 4 - 10 hodin. V závislosti na dávce přípravku přetrvá snížení nitroočního tlaku 4 - 14 hodin.

Při glaukomu se aplikuje 1 kapka 2 - 4krát denně do spojivkového vaku. Přípravek je určen k dlouhodobé terapii.

Z pomocných látek je v přípravku obsažen dihydrát dinatrium-edetátu, cetrimid-protimikrobní složka a roztok hydroxidu sodného k úpravě pH.

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité přístroje

Automatický hustoměr DMA 4100 M, Anton Paar, Rakousko

Automatický semi-mikro osmometr, Knauer, Německo

Ultrazvuková lázeň Bandelin Sonorex, RK 106, Německo

Analytické váhy Kern, ABJ 120-4M, Německo, d = 0,1 mg

Mikropipeta Eppendorf Research 200, 20-200 µl, Německo

Ubbelohdeho viskozimetr, Sklářny Kavalier, Česká republika

Traubeho stalagmometr

### 6.2 Použité suroviny

Čištěná voda, Farmaceutická fakulta UK

Benzalkonium-chlorid, PhEur 5, New Jersey, USA

#### Léčivé přípravky

Atropin-POS                      Ursapharm, Německo

Naaxia                              Novartis, Česká republika

Emadine                            SA Alcon, Belgie

Pilocarpin                        Chauvin Ankerpharm, GmbH, Německo

Pilopos 2%                        Ursapharm, Německo

### 6.3 Použité metody

#### 6.3.1 Měření hustoty

Hustotu jsem stanovovala na hustoměru Anton Paar při teplotách 20°C a 25°C. Před vlastním měřením jsem nechala přístroj 15 minut stabilizovat. Nejprve jsem zkontrolovala nastavení přístroje pomocí hustoty vzduchu a ultračisté vody, zbavené nežádoucích bublin v ultrazvukové lázni.

Poté jsem připojila do bočního vstupu přístroje plastovou stříkačku a celou jsem propláchla asi 5 ml měřeného vzorku, až jsem na výstupní hadičce pozorovala posun

hladiny kapaliny. Poté jsem na přístroji nastavila potřebnou teplotu a zahájila měření. Konec měření ohlásil přístroj zvukovým signálem. Po zaznamenání hodnot jsem celou přístroje naplnila 1 ml vzorku a pokračovala v měření. Před nástřikem nového vzorku jsem celou vždy propláchla čištěnou vodou následně vzorkem a provedla měření hustoty.

Hustotu jsem měřila pro každý vzorek a pro každou teplotu pětkrát, vypočítala jsem průměrnou hustotu a směrodatnou odchylku (SD). Výsledky měření pro studovanou látku jsou uvedeny v tabulce 24.

### 6.3.2 Měření osmolality

Osmolalitu roztoků jsem stanovovala pomocí osmometru KNAUER. Nejprve bylo nutné nechat přístroj pět minut stabilizovat. Před měřením jsem provedla kalibraci přístroje, na hodnotu 0 mOsm/kg pomocí ultračisté vody a dále na hodnotu 400 mOsm/kg pomocí roztoku chloridu sodného. Tento roztok je možné připravit rozpuštěním 12,68 g čistého chloridu sodného v 1,0 kg ultračisté vody.

Přístroj jsem kalibrovala proměřením roztoků chloridu sodného s definovanou osmolalitou podle lékopisu. Z výsledků měření jsem získala kalibrační přímku

$$y = 0,986 x + 1,05 \quad (4)$$

Při měření vzorků registrovaných přípravků jsem nejprve pomocí mikropipety napipetovala 0,15 ml vzorku do čisté a suché měřicí zkumavky a opatrně vložila termistoru osmometru. Konec měření ohlásil přístroj akustickým signálem. Při každém novém měření vzorku jsem vymyla měřicí zkumavku čištěnou vodou a následně vysušila pomocí bavlněné tkaniny. Osmolalitu jsem měřila pro každý vzorek pětkrát. Pro vzorek, ve kterém byl přítomný polyvinylalkohol, nebylo možné z technických důvodů naměřit hodnoty osmolality. Hodnoty získané z měření jsem přepočítala pomocí kalibrační rovnice.

$$x = (y - b) / a \quad (5)$$

kde:

x je vypočítaná osmolalita

y je naměřená osmolalita

$$b=1,05$$

$$a= 0,986.$$

Výsledná průměrná hodnota osmolality (mosmol/kg) je uvedena pro jednotlivé látky v tabulce 24.

### 6.3.3 Měření viskozity

Viskozitu jsem stanovovala pomocí Ubbelohdeho viskozimetru. Podle předběžného odhadu viskozity jsem zvolila viskozimetr s vhodnou konstantou. Pro viskózní kapaliny jsem použila viskozimetr s konstantou  $A=0,002998 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$  a pro zbylé kapaliny jsem použila viskozimetr s konstantou  $A=0,010192 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$

Viskozimetr jsem naplnila vzorkem tak, aby se nevytvořily nežádoucí vzduchové bublinky. Viskozimetr jsem nechala 30 minut temperovat ve vodní lázni při teplotě  $25^\circ\text{C}$ . Poté jsem pomalu nasála roztok asi půl cm nad určenou značku a nechala ho volně stékat. Dobu průtoku kapaliny mezi dvěma značkami jsem měřila pomocí stopek. Výsledné časy jsem zaznamenala s přesností na sekundy. Dobu průtoku kapaliny jsem měřila celkem pětkrát. Tento postup jsem zopakovala s každým vzorkem.

Následně jsem spočítala průměrnou hodnotu doby průtoku kapaliny a vypočítala kinematickou viskozitu  $\nu$  ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ):

$$\nu = A \cdot t' \quad (6)$$

kde:

$A$  je konstanta viskozimetru

$t'$  je průměr průtokových dob korigovaný na kinetickou energii, rovný  $t - B/At$

$t$  je průměr změřených průtokových dob (s)

Hodnoty kinematické viskozity jsem následně použila k výpočtu viskozity dynamické  $\eta$  ( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ )

$$\eta = \nu \cdot h \quad (7)$$

kde:

$\nu$  je zjištěná kinematická viskozita ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )

$h$  je hustota kapaliny ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).

Použila jsem průměrnou hustotu zjištěnou pomocí hustoměru při 25°C.

Výsledky měření viskozity jsou uvedeny v tabulce 24. Vliv dynamické viskozity registrovaných přípravků na hmotnost kapek je zobrazen na obr. 10.

#### 6.3.4 Měření povrchového napětí

Povrchové napětí jsem měřila pomocí Traubeho stalagmometru při teplotě 25°C.

Stalagmometr jsem upevnila do svislé polohy. Vzorek z kádinky jsem nasála nad horní rysku stalagmometru a nechala volně odkapávat. Počet kapek vzniklých z objemu kapaliny určeného dvěma ryskami jsem počítala a zaznamenala. Před každým vzorkem registrovaného přípravku, jsem nejprve provedla stanovení s čištěnou vodou.

Z pěti hodnot měření, která se nelišila o více jak jednu kapku, jsem vypočítala průměrný počet kapek a vypočítala povrchové napětí  $\gamma$  (mN/m) podle rovnice:

$$\gamma_T = \frac{P_V \cdot \rho_T}{P_T \cdot \rho_V} \cdot \gamma_V \quad (8)$$

kde:

$P_V$  je počet kapek vody,

$\rho_T$  (g/cm<sup>3</sup>) je hustota měřeného roztoku,

$P_T$  je počet kapek měřeného roztoku,

$\rho_V = 0,9971$  g/cm<sup>3</sup> je hustota vody při 25°C

$\gamma_V$  je povrchové napětí vody (72,8 mN/m)

Hodnoty povrchového napětí jsou v tabulce 24.

#### 6.3.5 Měření hmotnosti kapek

K měření hmotnosti kapek registrovaných léčivých přípravků jsem použila analytické váhy. Hmotnost kapek jsem sledovala při úhlu 90° a 45° tak, že nejprve jsem na vahách vytárovala kádinku. Poté jsem umístila kapací lahvičku naplněnou 10 ml studované kapaliny a opatřenou kapátkem do dispenzačního úhlu 90° (dnem vzhůru) a pomalým stiskem lahvičky (cca rychlostí jedné kapky za 2 s) jsem odkápla kapku, jejíž hmotnost jsem zaznamenala. Po deseti naměřených hodnotách, jsem



lahvičku naklonila do dispenzačního úhlu 45° (šikmo) a stanovila analogicky hmotnosti 10 kapek.

K dispozici jsem měla pět originálních lahviček s registrovanými přípravky RP1 – 5 a s originálními kapátky K1 - K5. Od každého přípravku jsem měla vždy pět kusů. Objemy originálních kapacích lahviček byly 5 ml a 10 ml.

Při stanovování hmotnosti kapek jsem nejprve změřila hmotnost kapek z originálního balení. Poté jsem přípravky z kapacích lahviček vylila do sběrné lahvičky a originální dávkovací systémy jsem důkladně promyla vodou. Abych mohla vyloučit vliv velikosti lahvičky, použila jsem pro dávkování jednotnou lahvičku o objemu 10ml. Do kapací lahvičky jsem pomocí plastové stříkačky nadávkovala 10 ml modelové kapaliny a nasadila kapátko. Zjišťovala jsem hmotnost jednotlivých RP, čištěné vody a 0,01% a 0,02% roztoku benzalkonium chloridu (BAC), které jsem připravila naředěním z 51% roztoku BAC. Po získání potřebného počtu hodnot s jedním kapátkem jsem lahvičku vyprázdnila, opět naplnila 10 ml vzorku a použila další kapátko. Hmotnost kapek všech přípravků i modelových roztoků jsem opět sledovala při dispenzačních úhlech 90° a 45°.

V dalším kroku jsem určila hmotnost kapek pro všechny registrované přípravky a modelové kapaliny pomocí jednotného kapátka (KJ).

Pro snadnou orientaci jsem každému pokusnému uspořádání přiřadila kód a to tak, že pro každý registrovaný přípravek jsem zavedla zkratku RP a očíslovala je 1-5. Podobně jsem označila i kapátka K1 – K5. Do kódování jsem také uvedla úhel, pod kterým měření probíhalo a to buď 90° nebo 45°. Například kód K1RP190 znamená, že k měření byl použit registrovaný přípravek Emadine (RP1) s kapátkem K1 a měření proběhlo pod úhlem 90°. Význam dalších zkratk použitých v kódování je uveden níže.

**zkratka**

**význam**

B1

0,01% roztok benzalkonium chloridu

B2

0,02% roztok benzalkonium chloridu







KJ

jednotné kapátko

V

voda

Tab. 1: Přehled použitých kapacích systémů s kódováním

Dávkovací systém	kód přípravku	kód kapátka	rozměry kapacího ústí		kapátko
			d (mm)	D (mm)	
Emadine	RP1	K1	1,4	2,5	
Naaxia	RP2	K2	1,7	2,2	
Atropin-POS	RP3	K3	1,7	2,8	
Pilocarpin	RP4	K4	1,5	2,1	
Pilopos	RP5	K5	1,7	2,9	
Kapátko jednotné	-	KJ	2,6	4,0	

Naměřené hodnoty jsem zaznamenala do tabulek 2 - 21, stanovila průměrnou hmotnost kapky ( $\bar{x}$ ) a směrodatnou odchylku (SD). Pro jednotlivá kapátka jsou výsledky doplněny tabulkami s průměrnými hmotnostmi modelových kapalin (B1, B2, V), s uvedením celkového průměru ( $\bar{x}$ ) a směrodatné odchylky (SD) hmotnosti kapky.

#### **6.3.6 Zpracování výsledků**

Pro všechna studovaná kapátka a modelové roztoky jsem vyjádřila průměrné hmotnosti kapek a směrodatné odchylky (SD), které jsou součástí tabulek. K hodnocení vlivu jednotlivých studovaných faktorů na hmotnost kapek jsem použila analýzu rozptylu (ANOVA) v programu Excel.

## 7 Výsledky

Tab. 2: Hmotnost kapek přípravku RP1 v mg při úhlu 90° s použitím kapátka K1

kapátko č.	1	2	3	4	5
<b>K1RP190</b>	23.7	25.0	24.6	24.3	25.5
	24.5	24.3	2.8	24.2	25.2
	23.9	26.9	25.6	26.0	25.5
	23.9	24.5	24.6	24.7	24.9
	24.5	25.4	24.9	24.5	22.5
	24.5	27.2	22.9	25.6	25.8
	24.8	25.8	25.4	26.1	25.2
	24.6	25.2	25.7	24.3	24.7
	25.6	24.3	24.0	25.6	25.0
	24.6	25.6	23.4	25.8	23.9
<b>průměr</b>	<b>24.46</b>	<b>25.42</b>	<b>22.39</b>	<b>25.11</b>	<b>24.82</b>
<b>SD</b>	<b>0.54</b>	<b>1.01</b>	<b>6.94</b>	<b>0.78</b>	<b>0.97</b>

Tab. 3: Hmotnost kapek přípravku RP1 v mg při úhlu 45° s použitím kapátka K1

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K1RP145</b>	24.6	23.9	25.8	25.4	27.7
	25.2	25.8	25.3	25.0	27.1
	26.2	25.5	24.1	25.1	27.5
	26.1	26.9	25.3	26.5	25.0
	26.7	26.2	25.4	25.7	26.2
	25.8	26.5	26.0	26.5	25.0
	26.2	26.2	26.3	25.7	26.4
	25.8	26.5	26.4	27.0	26.1
	26.3	25.6	22.2	24.7	26.5
	24.8	27.1	24.6	25.3	25.0
<b>průměr</b>	<b>25.77</b>	<b>26.02</b>	<b>25.14</b>	<b>25.69</b>	<b>26.25</b>
<b>SD</b>	<b>0.69</b>	<b>0.91</b>	<b>1.26</b>	<b>0.75</b>	<b>1.01</b>

Tab. 4: Hmotnost kapek přípravku RP2 v mg při úhlu 90° s použitím kapátka K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2RP290</b>	27,8	24,8	25,9	24,4	24,1
	25,7	23,9	27,7	25,3	25,2
	27,4	23,6	28,0	25,8	25,0
	25,6	24,8	26,5	24,6	25,0
	26,3	24,8	26,1	25,0	25,4
	25,7	23,3	25,8	24,7	24,8
	26,5	25,0	25,6	24,8	24,5
	26,4	25,2	26,6	25,2	24,8
	24,7	23,7	26,4	25,2	24,0
	25,3	24,5	25,7	24,3	26,5
<b>průměr</b>	<b>26,14</b>	<b>24,36</b>	<b>26,43</b>	<b>24,93</b>	<b>24,93</b>
<b>SD</b>	<b>0,94</b>	<b>0,67</b>	<b>0,82</b>	<b>0,46</b>	<b>0,71</b>

Tab. 5: Hmotnost kapek přípravku RP2 v mg při úhlu 45° s použitím kapátka K2

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K2RP245</b>	25,4	28,6	28,3	27,0	24,7
	25,3	25,9	29,8	29,1	27,3
	26,7	26,4	28,1	29,3	27,8
	26,7	26,7	31,2	29,5	27,4
	27,2	26,6	31,1	31,9	28,0
	27,4	25,9	30,1	29,0	25,5
	27,4	28,5	32,3	30,1	25,9
	29,3	25,6	32,9	30,9	28,4
	28,2	27,2	28,9	31,2	29,2
	30,4	26,1	30,2	31,2	27,2
<b>průměr</b>	<b>27,40</b>	<b>26,75</b>	<b>30,29</b>	<b>29,92</b>	<b>27,14</b>
<b>SD</b>	<b>1,59</b>	<b>1,06</b>	<b>1,61</b>	<b>1,45</b>	<b>1,39</b>

Tab. 6: Hmotnost kapek přípravku RP3 v mg při úhlu 90° s použitím kapátka K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3RP390</b>	29,2	29,6	30,7	28,0	30,4
	30,5	28,2	32,2	27,9	32,8
	29,0	29,9	35,7	31,2	34,4
	28,8	26,7	29,7	30,6	32,8
	30,1	30,9	35,3	33,5	35,0
	31,1	31,9	30,8	29,3	31,3
	34,1	31,4	34,9	30,5	30,3
	32,1	34,5	35,3	30,9	32,9
	29,5	33,2	35,9	32,7	31,1
	31,9	33,6	33,7	31,1	36,3
<b>průměr</b>	<b>30,63</b>	<b>30,99</b>	<b>33,42</b>	<b>30,57</b>	<b>32,73</b>
<b>SD</b>	<b>1,69</b>	<b>2,46</b>	<b>2,36</b>	<b>1,80</b>	<b>2,02</b>

Tab. 7: Hmotnost kapek přípravku RP3 v mg při úhlu 45° s použitím kapátka K3

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K3RP345</b>	28,8	28,0	29,2	27,7	29,4
	25,7	27,3	27,4	30,5	28,0
	29,6	30,8	29,8	28,0	28,0
	28,7	30,0	26,9	28,0	26,2
	29,1	27,9	27,0	28,6	30,2
	29,1	27,4	29,2	32,2	28,3
	29,0	26,9	28,2	31,4	28,9
	28,0	28,9	30,6	27,8	28,6
	29,8	32,6	31,7	28,8	28,3
	29,7	29,4	26,2	30,6	29,0
<b>průměr</b>	<b>28,75</b>	<b>28,92</b>	<b>28,62</b>	<b>29,36</b>	<b>28,49</b>
<b>SD</b>	<b>1,20</b>	<b>1,81</b>	<b>1,78</b>	<b>1,66</b>	<b>1,05</b>

Tab. 8: Hmotnost kapek přípravku RP4 v mg při úhlu 90° s použitím kapátka K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4RP490</b>	27.7	28.7	28.7	26.9	25.8
	28.1	28.5	27.7	29.1	26.6
	29.7	28.5	28.5	28.9	26.2
	27.3	29.2	27.3	27.9	26.3
	27.8	26.5	29.0	29.0	26.7
	28.4	28.5	28.0	27.4	26.8
	28.3	25.1	28.9	28.6	27.3
	28.6	27.0	28.9	28.8	26.1
	28.7	27.7	28.0	28.2	26.8
	29.2	25.7	28.3	27.8	26.5
<b>průměr</b>	<b>28.38</b>	<b>27.54</b>	<b>28.33</b>	<b>28.26</b>	<b>26.51</b>
<b>SD</b>	<b>0.72</b>	<b>1.40</b>	<b>0.57</b>	<b>0.74</b>	<b>0.43</b>

Tab. 9: Hmotnost kapek přípravku RP4 v mg při úhlu 45° s použitím kapátka K4

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K4RP445</b>	30.5	28.2	29.3	29.5	31.6
	30.6	28.7	28.3	30.2	34.9
	30.6	27.6	29.3	30.8	34.3
	31.4	28.7	29.1	30.7	32.9
	30.5	28.5	30.3	29.6	36.9
	30.6	28.7	30.5	30.9	34.3
	30.7	28.5	30.8	30.3	36.4
	30.6	28.9	31.0	32.0	34.6
	30.6	28.5	30.4	31.6	34.8
	30.3	29.5	28.4	30.9	31.0
<b>průměr</b>	<b>30.64</b>	<b>28.58</b>	<b>29.74</b>	<b>30.65</b>	<b>34.17</b>
<b>SD</b>	<b>0.29</b>	<b>0.48</b>	<b>0.98</b>	<b>0.79</b>	<b>1.88</b>

Tab. 10: Hmotnost kapek přípravku RP5 v mg při úhlu 90° s použitím kapátka K5

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K5RP590</b>	34,3	36,6	33,3	30,3	33,4
	27,3	37,0	33,1	34,7	36,9
	32,3	34,4	31,2	31,0	33,1
	30,0	34,6	30,8	37,4	31,2
	29,3	32,9	29,7	32,1	37,2
	28,9	36,2	35,1	31,3	32,1
	32,6	37,1	32,2	31,4	32,4
	33,4	36,8	30,2	32,1	36,2
	28,2	32,9	31,5	34,3	32,0
	34,4	34,2	31,8	35,4	34,8
<b>průměr</b>	<b>31,07</b>	<b>35,27</b>	<b>31,89</b>	<b>33,00</b>	<b>33,93</b>
<b>SD</b>	<b>2,63</b>	<b>1,66</b>	<b>1,61</b>	<b>2,31</b>	<b>2,19</b>

Tab. 11: Hmotnost kapek přípravku RP5 v mg při úhlu 45° s použitím kapátka K5

kapátko	1	2	3	4	5
<b>K5RP545</b>	33,9	33,3	30,0	34,0	30,3
	36,3	31,8	29,4	34,1	31,6
	34,0	34,7	31,4	35,5	32,7
	36,7	34,2	32,1	34,0	30,4
	31,5	31,8	32,8	35,3	30,4
	33,5	32,4	31,5	34,6	30,1
	33,0	32,2	34,9	36,6	33,5
	34,4	33,1	30,5	37,2	34,7
	35,1	34,1	31,4	35,3	32,6
	33,9	31,1	30,5	35,6	33,7
<b>průměr</b>	<b>34,23</b>	<b>32,87</b>	<b>31,45</b>	<b>35,22</b>	<b>32,00</b>
<b>SD</b>	<b>1,53</b>	<b>1,20</b>	<b>1,57</b>	<b>1,09</b>	<b>1,67</b>



Tab. 12: Hmotnost kapek přípravku RP1 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K1 při úhlu 90°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP1</b>	24,53	26,64	26,22	26,25	26,16	<b>26</b>	<b>3,20</b>
<b>B2</b>	34,39	33,89	33,88	34,84	33,82	<b>34</b>	<b>1,09</b>
<b>B1</b>	35,76	37,23	36,41	37,26	36,41	<b>37</b>	<b>0,86</b>
<b>V</b>	38,93	38,23	38,25	40,11	37,63	<b>39</b>	<b>1,15</b>

Tab. 13: Hmotnost kapek přípravku RP1 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K1 při úhlu 45°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP1</b>	25,77	26,02	25,14	25,69	26,25	<b>26</b>	<b>1,00</b>
<b>B2</b>	37,82	36,90	34,96	34,44	33,37	<b>35</b>	<b>1,84</b>
<b>B1</b>	35,80	35,50	31,14	35,56	33,80	<b>34</b>	<b>2,03</b>
<b>V</b>	37,77	34,66	33,45	34,30	32,81	<b>35</b>	<b>1,15</b>

Tab. 14: Hmotnost kapek přípravku RP2 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K2 při úhlu 90°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP2</b>	26,14	24,36	26,43	24,93	24,93	<b>25</b>	<b>0,90</b>
<b>B2</b>	30,74	30,21	31,18	31,10	30,97	<b>31</b>	<b>1,37</b>
<b>B1</b>	33,16	32,50	33,55	33,88	33,84	<b>33</b>	<b>1,23</b>
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 15: Hmotnost kapek přípravku RP2 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K2 při úhlu 45°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP2</b>	27,40	26,75	30,29	29,92	27,14	<b>28</b>	<b>1,30</b>
<b>B2</b>	26,13	27,92	27,08	29,07	27,81	<b>28</b>	<b>2,04</b>
<b>B1</b>	28,49	31,27	30,44	30,74	57,90	<b>36</b>	<b>2,03</b>
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 16: Hmotnost kapek přípravku RP3 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K3 při úhlu 90

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP3</b>	30,63	30,99	33,42	30,565	32,73	<b>32</b>	<b>2,33</b>
<b>B2</b>	34,86	34,36	33,24	34,50	33,18	<b>34</b>	<b>1,43</b>
<b>B1</b>	37,60	35,41	36,69	36,78	36,04	<b>37</b>	<b>1,60</b>
<b>V</b>	39,87	40,47	40,51	39,75	40,94	<b>40</b>	<b>1,73</b>

Tab. 17: Hmotnost kapek přípravku RP3 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K3 při úhlu 45°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP3</b>	28,75	28,92	28,62	29,36	28,49	<b>29</b>	<b>1,50</b>
<b>B2</b>	31,42	31,84	29,29	30,56	30,70	<b>31</b>	<b>1,42</b>
<b>B1</b>	33,79	32,80	32,28	34,16	32,11	<b>33</b>	<b>1,26</b>
<b>V</b>	36,11	37,80	36,39	36,53	36,82	<b>37</b>	<b>1,54</b>

Tab. 18: Hmotnost kapek přípravku RP4 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K4 při úhlu 90°

<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP4</b>	28.38	27.54	28.33	28.26	26.51	<b>28</b>	<b>1.10</b>
<b>B2</b>	30.67	31.90	31.60	29.78	32.80	<b>31</b>	<b>1.40</b>
<b>B1</b>	34.15	35.23	34.39	33.64	35.68	<b>35</b>	<b>0.95</b>
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 19: Hmotnost kapek přípravku RP4 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K4 při úhlu 45°

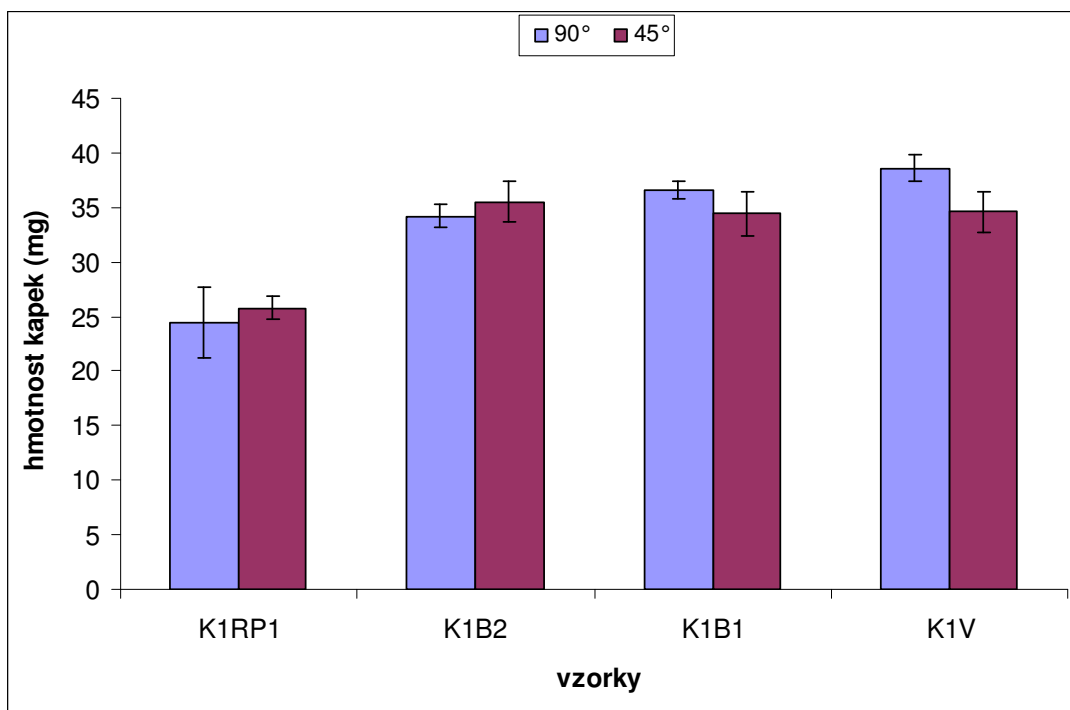
<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP4</b>	30.64	28.58	29.74	30.65	34.17	<b>31</b>	<b>2.14</b>
<b>B2</b>	34.73	33.11	34.35	32.70	33.74	<b>34</b>	<b>1.04</b>
<b>B1</b>	37.08	36.93	35.27	32.70	36.09	<b>36</b>	<b>1.06</b>
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 20: Hmotnost kapek přípravku RP5 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K5 při úhlu 90°

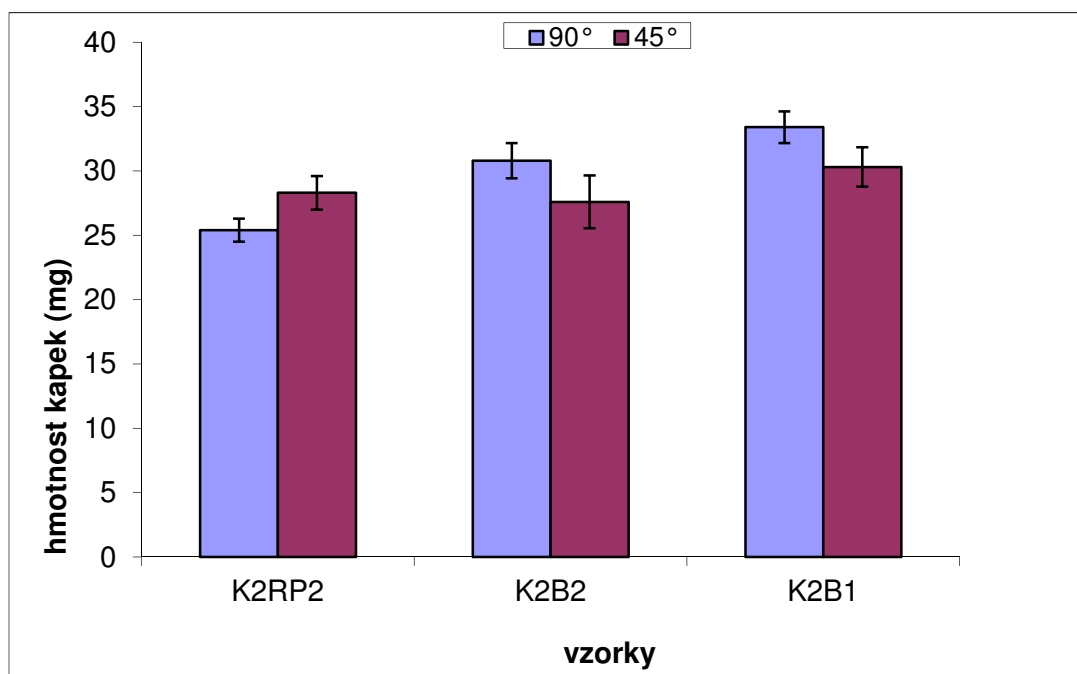
<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP5</b>	31.07	35.27	31.89	33.00	33.93	<b>33</b>	<b>2.52</b>
<b>B2</b>	33.82	36.38	31.95	36.28	35.33	<b>35</b>	<b>2.07</b>
<b>B1</b>	37.79	35.55	34.60	37.23	37.58	<b>37</b>	<b>1.93</b>
<b>V</b>	38.87	36.68	36.20	37.24	37.46	<b>37</b>	<b>1.72</b>

Tab. 21: Hmotnost kapek přípravku RP5 a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a kapátka K5 při úhlu 45°

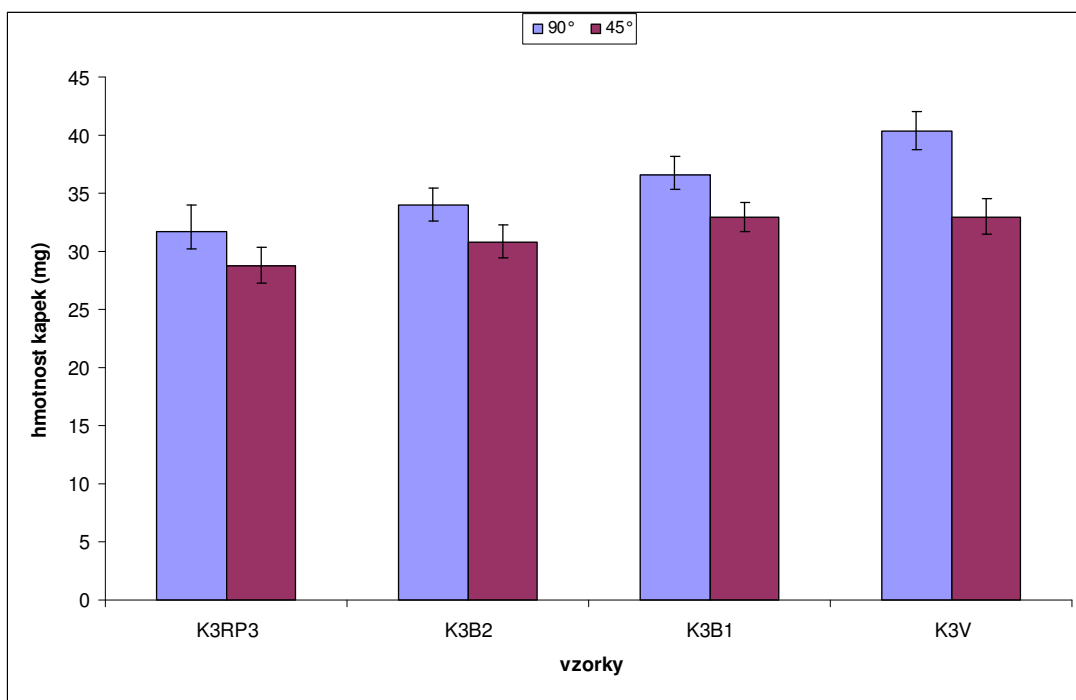
<b>náplň</b>	<b>hmotnost kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>RP5</b>	34.23	32.87	31.45	35.22	32.00	<b>33</b>	<b>1.97</b>
<b>B2</b>	40.13	31.97	29.88	32.24	33.16	<b>33</b>	<b>3.85</b>
<b>B1</b>	35.46	34.25	34.15	33.27	35.47	<b>35</b>	<b>1.19</b>
<b>V</b>	34.70	34.38	34.20	34.65	35.62	<b>35</b>	<b>0.89</b>



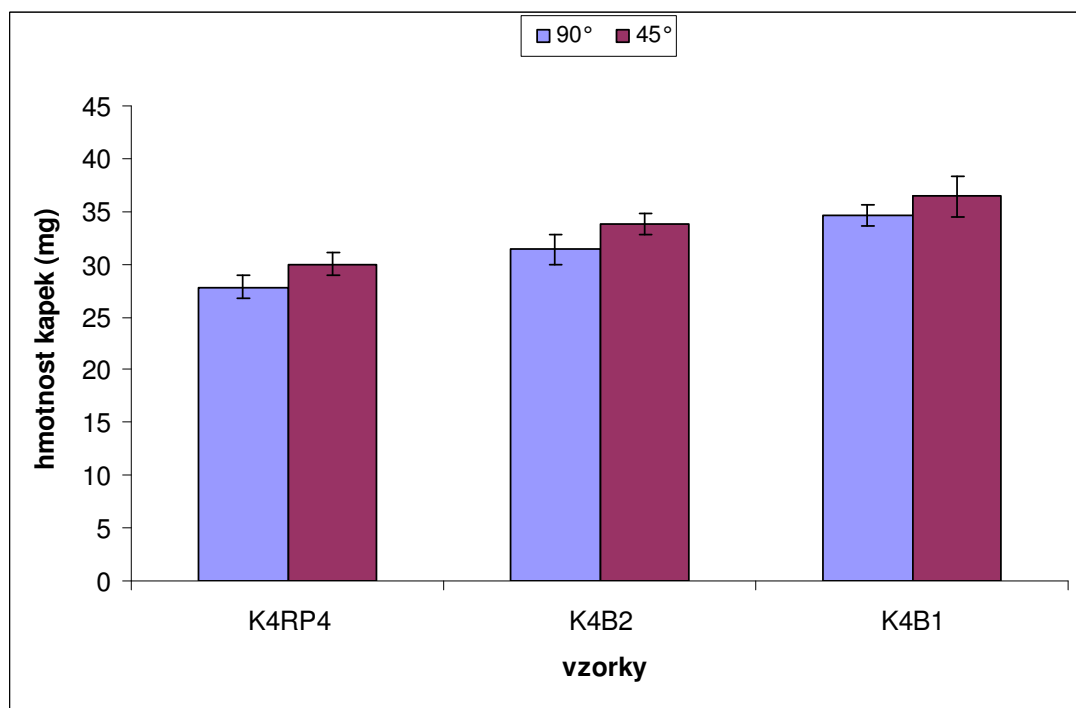
Obr. 1 Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek registrovaného přípravku RP1 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K1



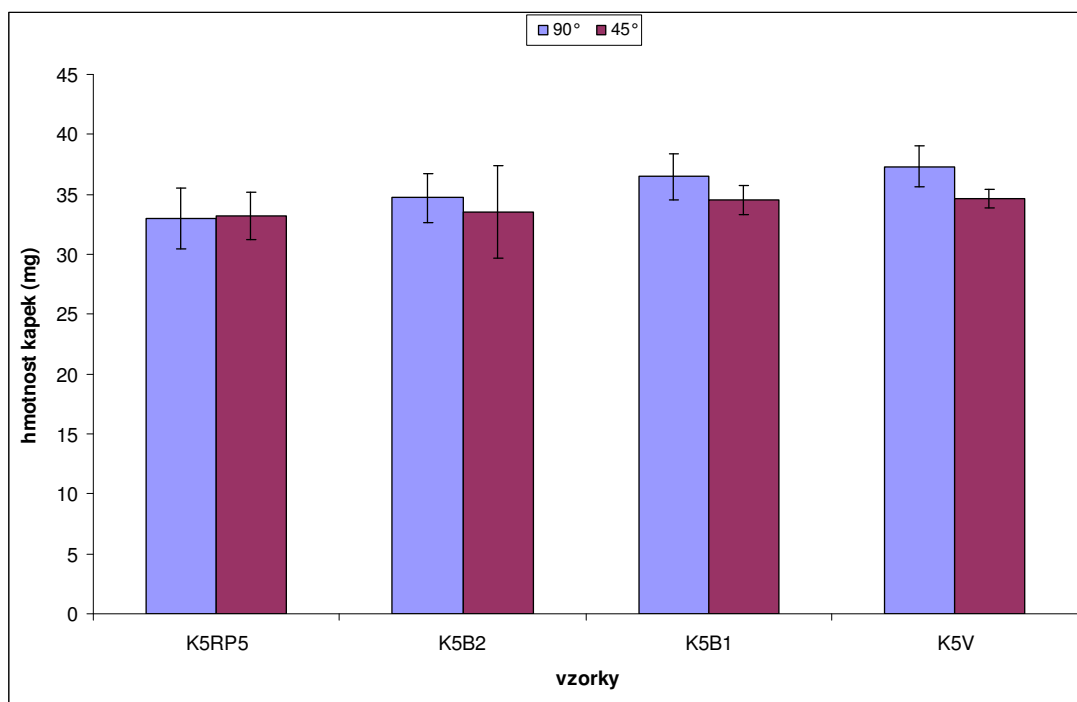
Obr. 2 Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek registrovaného přípravku RP2 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K2



Obr. 3 Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek registrovaného přípravku RP3 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K3



Obr. 4 Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek registrovaného přípravku RP4 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K4



Obr. 5 Vliv úhlu kapání na průměrnou hmotnost kapek registrovaného přípravku RP5 a modelových kapalin produkovaných kapátkem K5

Tab. 22: Průměrné hmotnosti kapek registrovaných přípravků a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a KJ při úhlu 90°

<b>náplň</b>	<b>průměrné hmotnosti 10 kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>B2</b>	46,05	47,71	45,27	46,66	44,63	<b>46</b>	<b>1,20</b>
<b>B1</b>	51,96	50,93	53,41	50,63	53,00	<b>52</b>	<b>1,23</b>
<b>V</b>	51,31	52,72	53,40	53,33	49,46	<b>52</b>	<b>1,67</b>
<b>RP1</b>	37,32	37,19	37,06	37,87	37,59	<b>37</b>	<b>0,33</b>
<b>RP2</b>	40,72	40,75	40,47	40,56	39,93	<b>40</b>	<b>0,33</b>
<b>RP3</b>	43,71	44,24	45,11	44,71	44,88	<b>45</b>	<b>0,56</b>
<b>RP4</b>	41,40	42,49	41,31	41,82	41,78	<b>42</b>	<b>0,47</b>
<b>RP5</b>	47,23	48,12	48,08	44,42	47,46	<b>47</b>	<b>1,53</b>

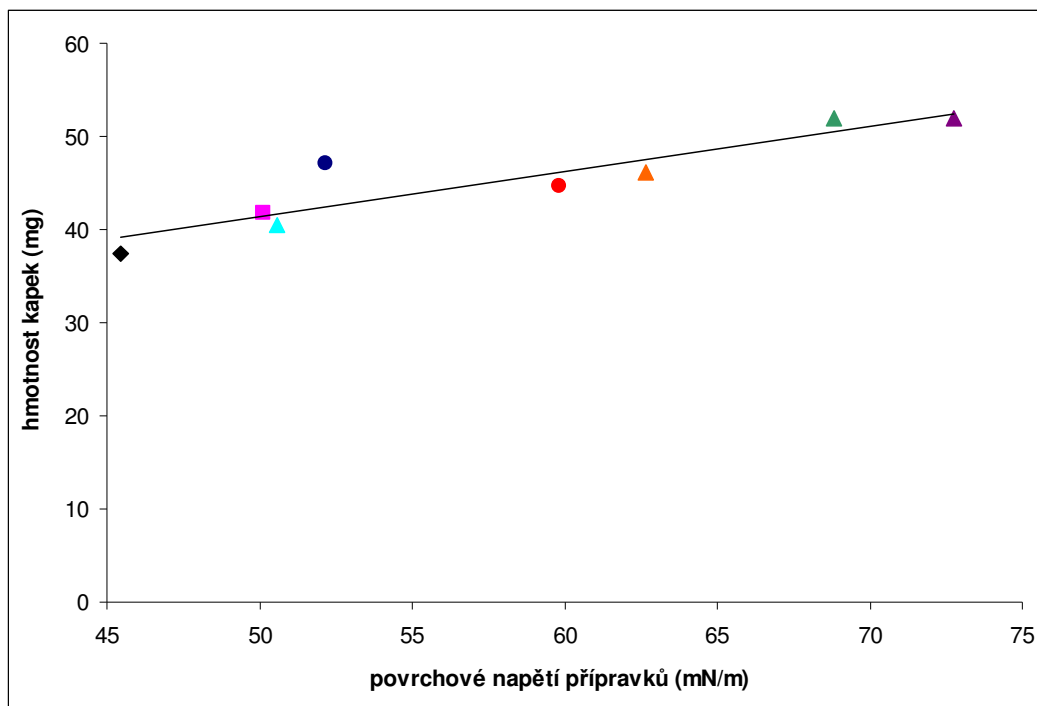
Tab. 23: Průměrné hmotnosti kapek registrovaných přípravků a modelových kapalin v mg s použitím jednotné kapací lahvičky a KJ při úhlu 45°

<b>náplň</b>	<b>průměrné hmotnosti 10 kapek (mg)</b>					<b>ø (mg)</b>	<b>SD</b>
<b>B2</b>	40,84	37,43	39,15	39,35	39,56	<b>39</b>	<b>1,22</b>
<b>B1</b>	43,19	42,15	43,81	41,93	41,95	<b>43</b>	<b>0,85</b>
<b>V</b>	43,59	45,33	45,45	46,32	45,11	<b>45</b>	<b>0,99</b>
<b>RP1</b>	32,52	31,86	32,73	33,44	33,00	<b>33</b>	<b>0,59</b>
<b>RP2</b>	34,25	36,68	35,12	35,01	35,61	<b>35</b>	<b>0,90</b>
<b>RP3</b>	37,63	35,75	38,91	38,48	38,86	<b>38</b>	<b>1,32</b>
<b>RP4</b>	36,04	36,66	35,95	36,59	35,84	<b>36</b>	<b>0,38</b>
<b>RP5</b>	43,70	43,37	43,17	41,19	40,92	<b>42</b>	<b>1,31</b>

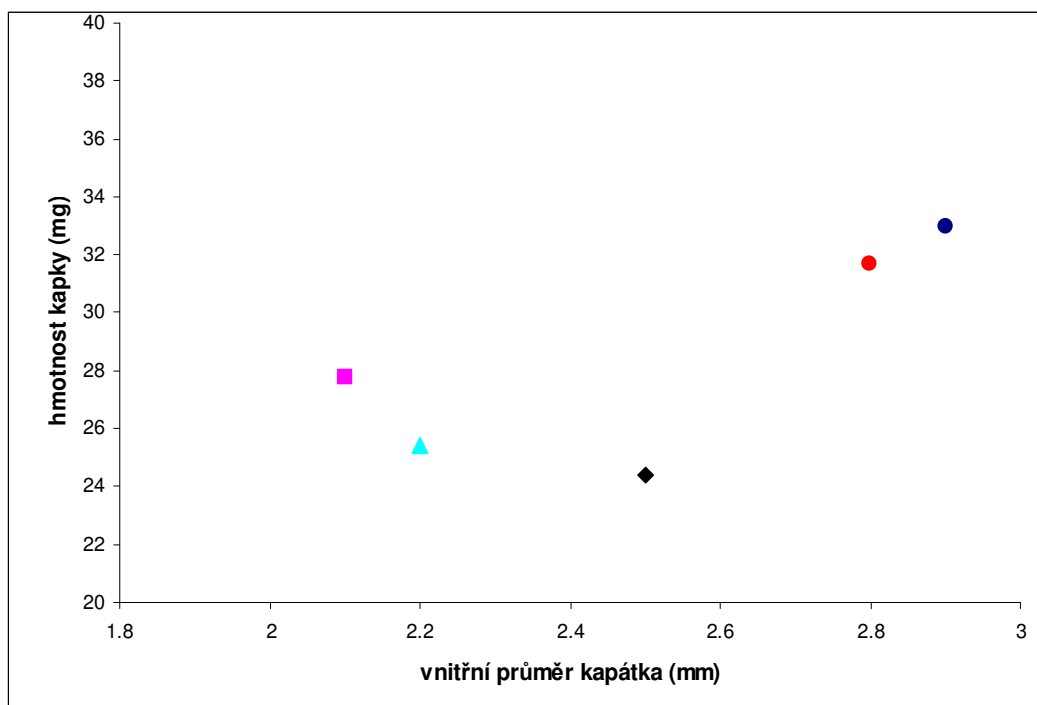


Tab. 24: Fyzikálně chemické vlastnosti registrovaných přípravků

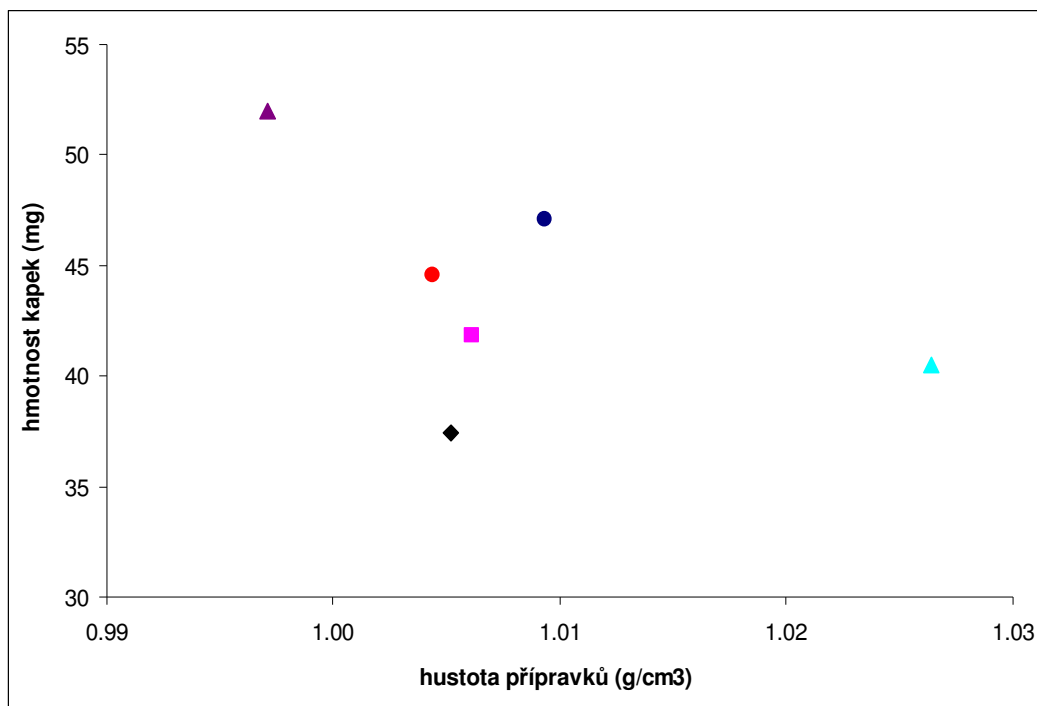
registrované přípravky	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	$\gamma$ (mN/m)	$\eta$ (mPa·s)	$m_{os}$ (mosmol/kg)
<b>RP1</b>	1,0052	45,44	3,6	319
<b>RP2</b>	1,0264	50,12	1,1	458
<b>RP3</b>	1,0044	59,81	1,0	292
<b>RP4</b>	1,0061	52,18	1,1	315
<b>RP5</b>	1,0093	50,55	2,8	-



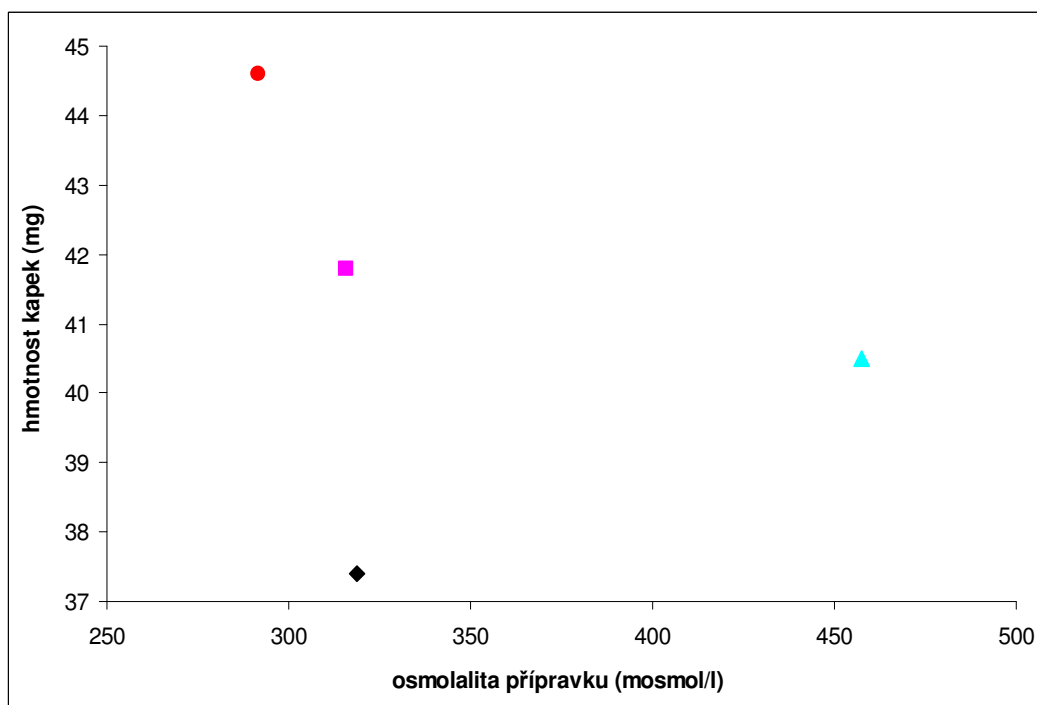
obr. 6: Vliv povrchového napětí registrovaných přípravků a modelových kapalin na hmotnost kapky (♦ RP1, ▲ RP2, ● RP3, ■ RP4, ● RP5, ▲ V, ▲ B2, ▲ B1)



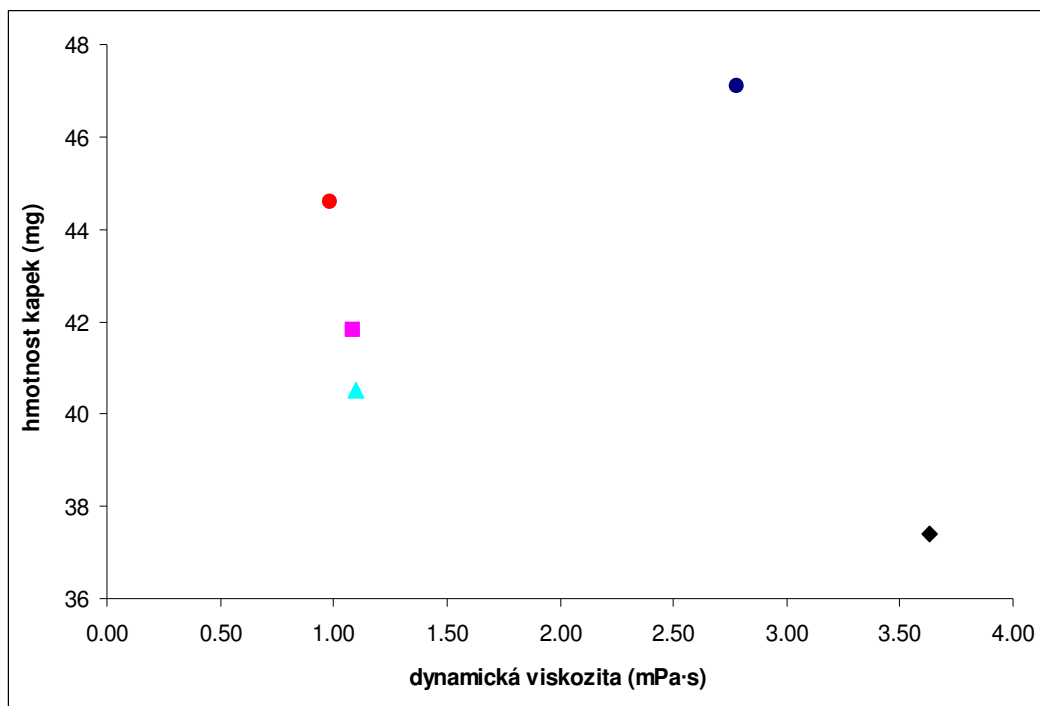
Obr. 7: Vliv vnějšího průměru kapátka (D) na hmotnost kapky registrovaných přípravků (♦ RP1, ▲ RP2, ● RP3, ■ RP4, ● RP5)



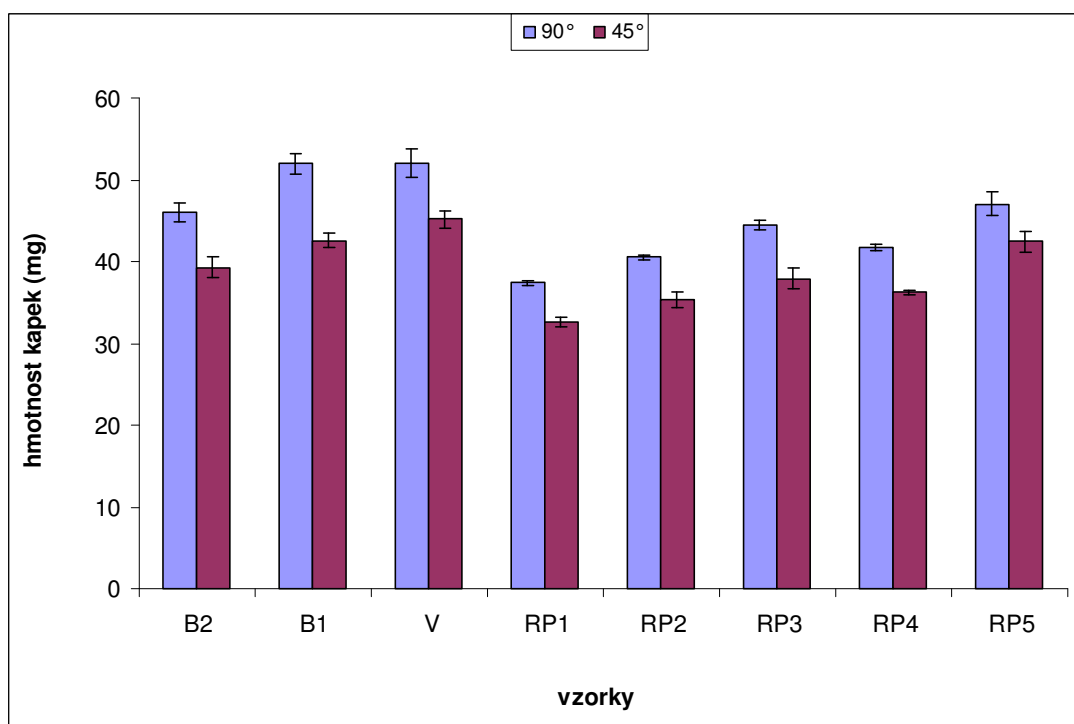
Obr. 8: Vliv hustoty registrovaných přípravků RP1-RP5 a vody na hmotnost kapky (♦ RP1, ▲ RP2, ● RP3, ■ RP4, ● RP5, ▲ V)



Obr. 9: Vliv osmolality registrovaných přípravků na hmotnost kapky (♦ RP1, ▲ RP2, ● RP3, ■ RP4)



obr. 10: Vliv dynamické viskozity registrovaných přípravků na hmotnost kapky  
(♦ RP1, ▲ RP2, ● RP3, ■ RP4, ● RP5)



Obr. 11: Vliv úhlu kapání na hmotnost kapek registrovaných přípravku RP1-RP5 a modelových kapalin z kapátka KJ

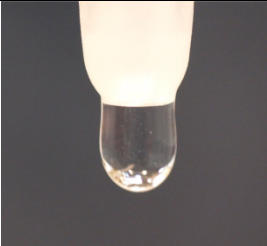
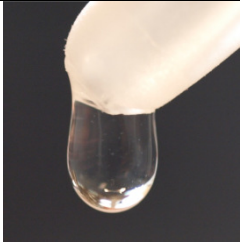

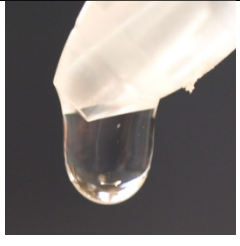
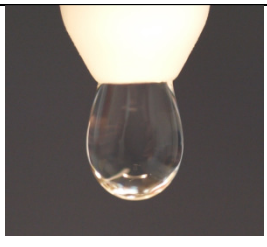
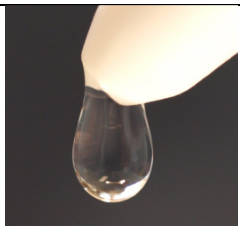

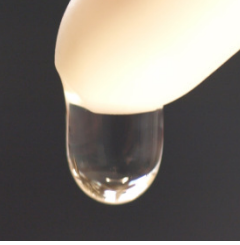
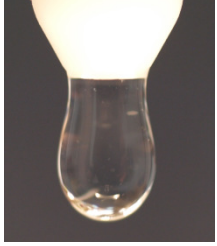
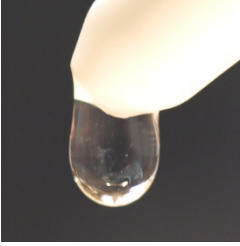
Tab. 25: Dávky léčivé látky udané výrobcem a experimentem zjištěné

Registrované přípravky	hmotnost kapky (mg)			obsah LL v jedné kapce (mg)		
	udaná výrobcem	experimentem zjištěná	rozdíl %	udaný výrobcem	experimentem zjištěný	rozdíl %
<b>RP1</b>	-	26	-	-	0,34	-
<b>RP2</b>	31	27	13,3	1,2	1,00	13,3
<b>RP3</b>	50	32	36,8	0,3	0,16	36,9
<b>RP4</b>	40	28	30,9	1,0	0,69	30,9
<b>RP5</b>	51	33	34,6	1,0	0,65	34,6

Tab. 26: Výsledky hodnocení významnosti vlivů pomocí analýzy rozptylu (ANOVA)

Příčina rozptylu	součet čtverců	Stupně volnosti	Průměrný čtverec	F- hodnota	Hladina pravděpodobnosti	F- kritická
Náplň	15428,7	7,0	2204,1	832,0	0,01	2,0
Úhel	7703,2	1,0	7703,2	2907,6	0,01	3,9
Interakce	436,9	7,0	62,4	23,6	0,01	2,0
Dohromady	2077,1	784,0	2,6			
Celkem	25645,9	799,0				

Obr. 12: Kapání registrovaných přípravků kapátky K1-K5 při úhlu 90° a 45°.

RP1 K1		
RP2 K2		
RP3 K3		
RP4 K4		
RP5 K5		

## 8 Diskuze

Oční kapky představují nejjednodušší způsob aplikace léčivé látky přímo na oční bulvu oka nebo do spojivkového vaku. Jelikož není určené jednotné pravidlo pro vzhled a vlastnosti kapacího systému, jsou oční kapky adjustovány v mnoha různých dávkovacích systémech, které se od sebe navzájem liší materiálem kapací lahvičky a zároveň také tvarem kapátka.

Tato rigorózní práce se zaměřila na studium faktorů, které mohou ovlivnit dispenzaci očních kapek a to u pěti vybraných přípravků: Atropin-POS 0,5%, Emadine 0,05%, Naaxia, Pilocarpin a Pilopos 2%. Tyto oční kapky se od sebe navzájem lišily nejen kapacím systémem, ale také složením. Přehled kapacích systémů a jejich kódování použité v této práci je uvedeno v tabulce 1. U všech těchto přípravků byly stanoveny fyzikálně-chemické vlastnosti: hustota (hustoměru Anton Paar), povrchové napětí (stalagmometricky) viskozita (kapilární viskozimetrií) a osmolalita (osmometricky). Výsledky těchto měření fyzikálně-chemických vlastností jsou uvedeny v tabulce 24. U všech registrovaných přípravků byla změřena hmotnost kapek s originálními kapacími systémy. Následovně bylo provedeno měření hmotnosti kapek originálních přípravků a modelových kapalin s jednotnou kapací lahvičkou o objemu 10 ml a kapátka K1-K5. Pro měření přípravků RP1-RP5 a modelových kapalin bylo také použito jednotné kapátko (KJ) a jednotná kapací lahvička. Tato měření byla provedena ve dvou různých dispenzačních úhlech, nejprve při úhlu 90° a poté při úhlu 45°. Všechny výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2-23.

### 8.1 *Vliv formulačních faktorů*

#### 8.1.1 Charakteristiky kapátka

Hlavní vliv na hmotnost kapky má konstrukce kapátka. Kapátka mají pro průchod kapaliny úzkou kapiláru, která vyústí na povrch kapátka. Její zakončení může mít různý tvar: rovný, oblý nebo miskovitý. V experimentu bylo použito pět různých typů kapátek s rozdílným designem. V závislosti na zaoblení koncové části kapátka měla kapátka odlišné vnitřní a vnější průměry kapiláry. Vzhled kapátek a jejich

rozměry (vnitřní  $d$  (mm) a také vnější průměr  $D$  (mm) odkapávacího zakončení kapátek) jsou pro použité kapátky K1-K5 přehledně zaznamenány v tabulce 1.

Podle Tateho zákona závisí hmotnost kapky na velikosti obvodu ( $\pi D$ ) odkapávací části zakončení kapátka. Záleží tedy i na tom, jestli se kapka tvoří z vnějšího nebo vnitřního obvodu kapátka. Při zachování vnitřního průměru ( $d$ ) roste hmotnost kapek lineárně se zvětšováním vnějšího průměru kapátka  $D$ .<sup>11</sup>

V tomto experimentu byly pro kapátky K3 a K5 prokázány rozdíly mezi hmotnostmi kapek vody a roztoků BAC. Vnitřní průměr těchto kapátek byl totožný (1,7 mm) zatímco vnější průměr  $D$  byl rozdílný. V souladu s literaturou poskytovalo K5 ( $D = 2,9$  mm) při svislém kapání ( $90^\circ$ ) větší hmotnosti modelových kapalin oproti K3 ( $D = 2,8$  mm). U 0,02% roztoku BAC byla průměrná hmotnost kapky 31 mg u K3 a 35 mg u K5. Pro 0,01% roztok BAC byla naměřena průměrná hmotnost kapky 33 mg pro K3 a 37 mg pro K5. Pouze u vody, byly tyto průměrné hodnoty totožné pro oba typy kapátek a to 37 mg.

### 8.1.2 Vliv povrchového napětí

Povrchové napětí je důležitým faktorem, který přímo ovlivňuje velikost kapky. Podle Tateho zákona platí<sup>20</sup>, že čím vyšší je hodnota povrchového napětí, tím vyšší je i hmotnost kapky. Při kapání může dojít ke smáčení kapátka, tím se zvýší vnější povrch odkapávací plochy a výsledkem je kapka s vyšší hmotností. Povrchové napětí očních kapek je také ovlivněno použitými účinnými a pomocnými látkami.

V této rigorózní práci byly studovány originální registrované přípravky a modelové kapaliny: voda, 0,01% roztok BAC 0,02% roztok BAC. Povrchové napětí kapalin bylo určeno stalagmometricky pomocí Traubeho stalagmometru. Hodnoty jsou uvedeny v tabulce 24.

Protože originální přípravky byly adjustovány v lahvičkách rozdílného objemu, musel být významný vliv velikosti lahvičky<sup>16</sup> vyloučen použitím jednotné lahvičky o objemu 10 ml. Výsledky kapání jsou uvedeny v tabulkách 12-21. V souladu s teorií byly vždy největší kapky (52 mg) zaznamenány pro vodu s nejvyšší povrchovou aktivitou (72,8 mN/m při  $25^\circ\text{C}$ ). Na obr. 6 je dokumentován vzestup hmotnosti kapek podle jejich vzrůstajícího povrchového napětí.



Aby mohl být hodnocen vliv vlastností na hmotnost kapek, bylo nutné eliminovat vliv rozdílného designu kapátek K1 – K5. Proto bylo zvoleno jednotné kapátko KJ, které vykazovalo nejmenší poruchovost a variabilitu kapání. Toto kapátko má rovné zakončení (Tab. 1). Výsledky stanovení hmotnosti kapek originálních přípravků s použitím kapátka KJ jsou uvedeny v tabulce 22 pro dispenzační úhel 90° a tabulce 23 pro dispenzační úhel 45°.

Vliv povrchového napětí registrovaných přípravků a modelových kapalin 0,01% roztok BAC 0,02% roztok BAC na hmotnost kapky je ilustrován na obrázku 6. U registrovaných přípravků byly kapky o nejmenší hmotnosti zaznamenány pro RP1 ( $\gamma = 45.44 \text{ mN/m}$ ) a kapky o největší hmotnosti pro RP3 ( $\gamma = 59.81 \text{ mN/m}$ ) což je v souladu s literaturou. Kapka RP3 s větším povrchovým napětím měla kulatější tvar než kapka RP1 s nižším povrchovým napětím. Mezi povrchovým napětím a hmotností kapky byla zjištěna přímá úměra, kterou lze pro sledované tekutiny popsat rovnicí lineární regrese s koeficientem korelace  $R^2 = 0,8277$

$$m = 0,0487\gamma + 17,04 \quad (9)$$

kde  $m$  je hmotnost kapky (mg)

$\gamma$  je povrchové napětí (mN/m)

### 8.1.3 Vliv viskozity

Pro úpravu viskozity očních kapek se využívají různé typy viskozifiantů. V této rigorózní práci byly studovány kapky obsahující hypromelosu, polyvinylalkohol a cetrimid. Struktura a také fyzikálně chemické vlastnosti těchto pomocných látek se od sebe navzájem liší. Viskozita byla měřena pomocí Ubbelohdeho viskozimetru. Nejprve byla zjištěna kinematická viskozita ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) a výsledná data byla s využitím hustoty převedena na dynamickou viskozitu ( $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ). Výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 24. Nejnižší viskozitu ( $1,0 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) a nejvyšší povrchové napětí měly oční kapky RP3 obsahující BAC. Nejvyšší viskozita ( $3,6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) byla zaznamenána u RP1 s obsahem hypromelosy.

Aby byl při hodnocení vlivu viskozity na hmotnost kapek vyloučen rozdílný vliv kapátka a kapací lahvičky, bylo použito kapátko jednotné KJ a jednotná lahvička.

Závislost hmotnosti kapek na viskozitě  $\eta$  (mPa·s) je zachycena na obr. 11. Z obrázku je zřejmé, že mezi viskozitou přípravku a hmotností kapky nebyla zjištěna žádná přímá závislost.

Ačkoliv nejvyšší viskozitu ( $\eta = 3,6$  mPa·s) měly kapky RP1 ( $\gamma = 45,44$  mN/m) s obsahem hypromelosity ( $\gamma = 41,8$  mN/m) jejich průměrná hmotnost kapky při svislém kapání byla nejmenší (37 mg) ze studovaných přípravků. Jak je zřejmé z předchozí části diskuze, na hmotnost kapky má vliv především povrchová aktivita, která byla nejnižší u RP3 ( $\gamma = 59,81$  mN/m). Z obrázku je zřejmý přímý vztah mezi povrchovým napětím a hmotností kapky.

#### **8.1.4 Vliv ostatních fyzikálně-chemických vlastností**

V této rigorózní práci byl studován také vliv hustoty originálních přípravků na hmotnost kapky. Hustota byla stanovena pro každý originální přípravek při teplotě 25°C. Výsledky měření pro studované přípravky jsou uvedeny v tabulce 24. U studovaných přípravků byla zjištěna nejvyšší hustota pro přípravek RP2 (1,0264 g/cm<sup>3</sup>) s hmotností kapky 40,5 mg a nejnižší hodnoty byly naměřeny pro přípravek RP3 (1,0044 g/cm<sup>3</sup>) s hmotností kapky 44,6 mg. Jak je zřejmé z obrázku 8, hustota nemá zásadní vliv na hmotnost kapky

Osmolalita registrovaných přípravků byla stanovena pomocí osmometru KNAUER. Výsledné hodnoty jsou zaznamenány v tabulce 24. Pouze u přípravku RP5, nebylo možné z technických důvodů naměřit hodnoty osmolality. Jelikož obsahoval polyvinylalkohol, který se přidává do očních kapek pro zvýšení viskozity přípravku. Z důvodu přítomnosti polyvinylalkoholu docházelo ke smáčení kapátka a při změně dispenzačního úhlu docházelo k tvorbě laterální kapky, která měla vyšší hmotnost, než při svislém kapání.

Vliv osmolality na hmotnost kapky registrovaných přípravků je ilustrován na obrázku 9. Nejvyšší hmotnost kapky (44,6 mg) a zároveň nejnižší osmolalitu (291,74 mosmol/kg) měl přípravek RP3. Naopak nejnižší hmotnost (37,4 mg) kapky měl přípravek RP1 s obsahem hypromelosity. Osmolalita tohoto přípravku byla (318,92 mosmol/kg). U přípravku RP2 byla naměřena nejvyšší hodnota osmolality (457,59

mosmol/kg), ale hmotnost kapky byla třetí nejnižší (40,5 mg). Z výsledků vyplývá, že mezi osmolalitou a hmotností kapky nebyla nalezena žádná přímá závislost.

## **8.2 Vliv dispenzačních faktorů**

### **8.2.1 Vliv úhlu kapání**

Vliv úhlu kapání na velikost kapky je jedním z častých studovaných faktorů očních kapek. Při experimentech se autoři zabývají především vlivem úhlu kapání v souvislosti s designem kapátka a fyzikálně chemickými vlastnostmi roztoků. Bylo zjištěno, že pokud dojde při kapání ke změně úhlu z 90° na 45° vznikne kapka menší. To je následek zmenšení obvodu, ze kterého se kapka odděluje.<sup>16,20</sup> Toto tvrzení platí pouze za předpokladu, že kapátko je nesmáčené. Pokud se kapátko během kapání smáčí, může v závislosti na designu kapátka dojít ke zvětšení efektivního obvodu a vzniku větší kapky, pokud kapalina stéká po vnějším okraji kapátka.<sup>16,21</sup>

V experimentální části rigorózní práce bylo použito pět registrovaných přípravků: Atropin-POS 0,5%-RP3, Emadine 0,05%-RP1, Naaxia-RP2, Pilocarpin-RP4 a Pilopos 2%-RP5. Nejprve byly nakapány originální přípravky s originálními kapacími systémy, a posléze byl stejný kapací systém využit pro zjištění hmotnosti čištěné vody, 0,01% roztoku benzalkonium chloridu a 0,02% roztoku benzalkonium chloridu. Roztoky benzalkonium chloridu byly vybrány jako zástupci povrchově aktivní látky. Výsledky kapání jsou uvedeny v tabulkách 12-21.

Při měření bylo zjištěno, že se snížením dispenzačního úhlu na 45° se zmenšila hmotnost kapky. V tomto experimentu byl však výjimkou přípravek RP4, kdy při kapání jak originálního přípravku, tak vody a i roztoků benzalkonium chloridu došlo při úhlu 45° ke smáčení kapátka. Pro RP4 byly tedy zaznamenány vyšší hodnoty hmotností kapek při úhlu 45° než při kapání v úhlu 90° (obr. 4). Kapátko K4 je spíše zaoblené a je zakončeno neostrým přechodem mezi vnitřní a vnější částí kapiláry. Je toto je ilustrováno na obrázku 12 u kapátka K4. Kapka, která vznikne, může lehce sklouznout k okraji a vytvořit kapku větší. Jestliže dojde ke vzniku větší kapky, může také dojít ke změně dávky léčiva a následné rozdílnosti jednotlivých dávek.

Podobný průběh kapání měl i přípravek RP2, u kterého při kapání originální látky také došlo ke smáčení kapátka a tudíž ke změně velikosti kapky, jak je dokumentováno na obrázku 2. Jelikož originální kapátko K2 bylo velice problémové, proběhlo měření nejprve při úhlu  $45^\circ$  a následně při úhlu  $90^\circ$ . Výsledky pro kapátko K2 jsou dokumentovány v tabulce 14 pro úhel  $90^\circ$  a v tabulce 15 pro úhel  $45^\circ$ . Na obrázku 12 jsou zachycena jednotlivá kapátka s vytvořenou kapkou při studovaných dispenzačních úhlech.

Na závěr experimentu bylo pro všechny studované přípravky a modelové kapaliny použito jednotné kapátko a jednotná kapací lahvička o objemu 10 ml. Díky svému tvaru (Tab. 1) kape KJ bez poruch a nemá tendenci ke smáčení. Na obrázku 11 je dokumentován vliv úhlu kapání na hmotnost kapek studovaných přípravku a modelových kapalin. Z grafu je patrné, že při změně dispenzačního úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  došlo u všech přípravků ke zmenšení hmotnosti kapky.

Také byla provedena analýza rozptylu ANOVA. Z výsledků uvedených v tabulce 26 vyplývá významnost rozdílného složení přípravků a dále také dochází k významnému ovlivňování mezi náplní studovaných přípravků a dispenzačním úhlem

### 8.2.2 Hodnocení dispenzačního systému

Dispenzační systém očních kapek je tvořen lahvičkou a kapátkem. Dříve velice oblíbený materiál sklo, se nyní nejčastěji nahrazuje plastovými obalovými materiály. Jelikož neexistuje zákon, který by stanovoval přesné a jednotné podmínky pro dispenzační systém, můžeme na trhu najít nepřeberné množství různorodých kapacích systémů. V rigorózní práci byly vlastnosti kapátka a celého kapacího systému hodnoceny subjektivně. Především byla hodnocena tuhost lahvičky a průběh kapání, tj. zadržování vzduchu v kapiláře (tvorba bublin), poruchovost kapátka (variabilita dávky), smáčení kapátka při svislém i šikmém kapání a další.

Je zřejmé, že čím je plast lahvičky tužší, tím větší sílu stisku je potřeba vyvinout.<sup>7</sup> Toto se může jevit jako hlavní problém při aplikaci očních kapek zejména staršími pacienty. Tuhost lahvičky se může projevit prostřednictvím ovlivnění významného vlivu rychlosti kapání.<sup>20</sup> Pokud je lahvička velmi měkká, dojde k rychlému stlačení

kapací lahvičky (rychlejší tvorba kapky) a vytvoří se kapky o větší hmotnosti. V případě že je kapací lahvička tužší, je její stlačení obtížné a dojde k pomalejšímu vytvoření kapky, která má menší hmotnost.<sup>21</sup> Důsledkem kolísání rychlosti je vysoká variabilita hmotností kapek a s tím také související dávky léčiva.

U námi studovaných dispenzačních systémů byly pozorovány různé problémy. Přípravek RP1, měl velmi tuhou kapací lahvičku a při jejím stisku došlo nejprve k samovolnému odkápnutí dvou až tří kapek. Kapátko K1 mělo také při změně úhlu tendenci k mírnému smáčení, ale následně kapalo pravidelně a bez poruch. U přípravku RP2 s kapátkem K2 docházelo k samovolné tvorbě kapek a také ke smáčení povrchu kapátka. Při experimentu byl originální přípravek nakapán nejprve v úhlu 45° a následně v úhlu 90°. Kapátko K2 mělo největší tendenci k tvorbě vzduchových bublin. Vzduchové bubliny jsou zadržovány v oblasti kapiláry kapátka a mohou vést ke vzniku rozdílu mezi jednotlivými dávkami léčivé látky. Také přípravek RP3 měl poněkud tužší kapací lahvičku. Pokud měření probíhalo s originálním přípravkem, nedocházelo k žádným výrazným problémům. Avšak při kapání vody kapátkem K3 trvalo velice dlouho, než se kapka vytvořila a zároveň docházelo k zadržování vzduchových bublin v kapiláře. Dispenzační systém přípravku RP4 se při svislém kapání jevil jako bezporuchový, jelikož kapátko K4 kapalo pravidelně a bez závad. Z obrázku 12 je patrné, že toto kapátko má oblý tvar což vede při změně dispenzačního úhlu na 45° ke smáčení kapátka a výsledkem je tedy zvětšení hmotnosti kapky (obr. 4). U kapátka K5 docházelo při kapání originálního přípravku ke sklouzávání kapky, což může být způsobeno přítomností viskózního polyvinylalkoholu. Pokud byl během experimentu zaznamenán vznik nežádoucích bublin. Bylo nutné umístit kapací lahvičku dnem vzhůru do svislé polohy a lehkým poklepáním na její stěnu nebo stiskem lahvičky, tyto vzduchové bubliny odstranit. Přítomnost vzduchových bublin může negativně ovlivnit velikost kapky, což se hodnotí jako nežádoucí jev.

Pro studované originální přípravky byly také zjištěny rozdíly mezi průměrnou hmotností kapky udanou výrobcem a experimentem zjištěnou. Zároveň byl zkoumán také obsah účinné látky v jedné kapce a byl opět porovnán s údaji výrobce. Data jsou

uvedena v tabulce 25. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že nejvyšší rozdíl v hmotnosti kapky je u přípravku RP3, kde výrobce udává průměrnou hmotnost kapky 50,2 mg. Experimentem zjištěná hmotnost však byla 31,7 mg. To se také projevilo na množství účinné látky v jedné dávce, která je menší o 37%, což má nezanedbatelný vliv při léčbě. Naopak nejmenší rozdíl jak v hmotnosti kapky, tak v obsahu účinné látky byl zjištěn u přípravku RP2. Hmotnost kapky udaná výrobcem byla 30,8 mg a experimentem zjištěná 26,7 mg. Jelikož výrobce neudává hodnoty potřebné k výpočtu pro přípravek RP1, je pro tento přípravek uvedena pouze hodnota zjištěná experimentem.

## 9 Závěry

Z výsledků této rigorózní práce bylo možné formulovat následující závěry:

1. Hmotnost kapky je přímo úměrná efektivnímu obvodu zakončení kapátka. Pokud se vnitřní průměr zakončení odkapávací části nemění, se zvětšováním vnějšího průměru kapátka  $D$  se lineárně zvyšuje hmotnost kapky.
2. Hmotnost kapky je přímo úměrná povrchovému napětí. Pokud klesá hodnota povrchového napětí, klesá také hmotnost kapky. Toto bylo prokázáno pro všechna kapátka.
3. Povrchově aktivní látky způsobují smáčení kapátka. Tím dojde ke zvýšení efektivnímu obvodu zakončení kapátka a také ke zvýšení hmotnosti kapky.
4. Mezi viskozitou a hmotností kapky studovaných přípravků nebyla zjištěna žádná přímá závislost. Podobně nebyla zjištěna žádná souvislost mezi hustotou, osmolalitou a hmotností kapky.
5. Pokud dojde při změně dispenzačního úhlu z  $90^\circ$  na  $45^\circ$  ke smáčení kapátka, vytvoří se laterální kapka a její hmotnost se zvýší. Na tomto ději se podílí tvar zakončení kapátka. Důsledkem je zvýšení hmotnosti kapky a změna dávky léčivé látky. Rovné kapátko má menší tendence ke smáčení.
6. Ze studovaných přípravků, byl nejméně poruchový dispenzační systém přípravku RP3
7. U přípravku RP2 byl zjištěn nejmenší rozdíl mezi hmotností kapky zjištěnou experimentálně a deklarovanou výrobcem.

## 10 Literatura

---

1 FURRER, P., MAYER, J. M., GURNY, R.: Ocular tolerance of preservatives and alternatives. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53 (3), 2002, 263 – 280.

2 SCHEIN, O. D., HIBBERD, P. L., STARCK, T., BAKER, A. S., KENYON, K. R.: Microbial contamination of in-use ocular medications. *Arch. Ophthalmol.* 110 (1), 1992, 82–85.

3 FLEISZIG, S., ZAIDI, T., RAMPHAL, R., PIER, G.: Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* adherence to the corneal surface by mucus. *Infect. Immun.* 62 (5), 1994, 1799-1804.

4 KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.: *Technologie léků*. 3.vydání, Galén, Praha, 2006, 399 S

5 DE SAINT JEAN, M., BRIGNOLE, F., BRINGUIER, A., BAUCHET, A., FELDMANN, G., BAUDOUIN, Ch.: Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40 (3), 1999, 619-630.

6 BÁBKOVÁ, B., MAREŠOVÁ, M.: Nemoci slzného aparátu. *Pediatric pro praxi.* 8 (5), 2007, 261-283.

7 VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the physicochemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispense from a flexible dropper bottle. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7, 1999, 339-345.

8 BAJEROVÁ, M., GAJDZIOK, J., DVOŘÁČKOVÁ, K., MAISTEIKOVÁ, R., KOLLÁR, P.: Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů. *Cesk. Slov. Farmacie.* 57 (2), 2008, 63–69.



- 
- 9 PANDIT, J.: Physical properties of stimulated and unstimulated tears. *Exp. Eye Res.* 68 , 1999, 247-253.
- 10 MISHIMA, S.: Clinical pharmacokinetics of the eye. *Invest. Ophthalmol.Vis. Sci.* 21 (4), 1981, 504-541.
- 11 WREN, V. Q.: Ocular and visual side effects of systemic drugs. *J. Behav. Optometry* 11 (6), 2000, 149-157.
- 12 THAKUR, R. K., KASHIV, M.: Moder delivery systems for ocular drug formulation. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2 (1), 2011, 9-18.
- 13 KUCHYŇKA, P., et al.: *Oční lékařství*. 1. vydání, Galén, Praha, 2007, 812 S
- 14 URTTI, A., SALMINEN, L.: Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv. Ophthalmol.* 6, 1993, 435-456.
- 15 BROWN, R. H., HOTCHKISS, M. L., DAVIS, E. B.: Creating smaller eye drops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am. J. Ophthalmol.* 99, 1985, 460-464.
- 16 VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Determinants of eye drop size. *Surv. Ophthalmol.* 49 (2), 2004, 197–213.
- 17 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Classification of plastic eye dropper tips using Harkins and Brown factor. *Pharmazie* 62, 2007, 750-755.
- 18 JHO, C., CARREAS, M.: The effect of viscosity on the drop weight technique for the measurement of dynamic surface tension. *J. Colloid. Interface Sci.* 99, 1984, 543–548.
- 19 VAN SANTVLIET, L., LUDWIG, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eyedrops. *Pharm. Ind.* 63, 2001, 402-409.

---

20 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie* 60, 2005, 917–921.

21 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32, 2006, 197-205.